Aus der Abteilung für Innere Medizin des

Evangelischen Krankenhauses in Oberhausen

Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. med. U. Kindler

Zum Carcinoid - Syndrom

(unter besonderer Berücksichtigung histomorphologischer Kriterien)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Max Hopf

1985

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Abteilung für Innere Medizin des

Evangelischen Krankenhauses in Oberhausen

Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. med. U. Kindler

Zum Carcinoid - Syndrom

(unter besonderer Berücksichtigung histomorphologischer Kriterien)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Max Hopf

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543905_0120

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

gez. :

Dekan Prof. Dr. Hopf

Referent : Prof. Dr. Kindler

Korreferent : Prof. Dr. Krian

Herrn Prof. Dr. med. U. Kindler danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die hilfreiche Betreuung.

Herrn Dr. med. J. Bubenzer danke ich für die Bereitstellung der histologischen Schnitte und die Fotodokumentation.

Herrn Prof. Dr. med. F. Borchard danke ich für die Durchsicht der Arbeit und die wertvollen Anregungen.

1.) Zielsetzung der Arbeit

2.) Der Carcinoid-Tumor

   a) Definition

   b) Häufigkeit, Lokalisation, Alters- und Geschlechtsverteilung

   c) Metastasierungstendenz

3.) Diagnostik

   a) Klinische Erscheinungsformen

      - Vasomotorische Symptome

      - Gastrointestinale Symptome

      - Cardiopulmonale Symptome

      - Sonstige Symptome

   b) Röntgendiagnostik

   c) Laborchemie

4.) Histomorphologie

   a) Der Carcinoid-Tumor

   b) Die Veränderungen des kollagenen und elastischen Gewebes beim Carcinoid

5.) Prognose

6.) Kasuistik

7.) Diskussion

8.) Zusammenfassung

9.) Tabellen, Abbildungen, Fotos

10.) Literatur

1.) Zielsetzung der Arbeit

Bei rezidivierenden uncharakteristischen gastrointestinalen Symptomen wie abdominellen Schmerzen oder Durchfällen wird häufig ein M. Crohn vermutet.
In der vorliegenden Arbeit soll anhand von 3 Kasuistiken dargelegt werden, daß auch Carcinoide als M. Crohn verkannt wurden, wie vereinzelt auch in der Literatur berichtet wird (25, 37, 97, 111).
Es werden das biologische Verhalten und die diagnostischen Techniken genannt, die mit zunehmendem Wissen über die fakultativ vorhandene multipotente endo- und parakrine Aktivität der Tumorzellen entwickelt wurden.
Die Bindegewebsveränderungen, die beim Carcinoid als kollagene Fibrose oder als Elastose auftreten können, werden beschrieben und mit histologischen Schnitten dokumentiert.

Bei den vielen klinischen, aber auch pathologisch- anatomischen Überschneidungen von Carcinoid und M. Crohn sind klinische Verwechselungsmöglichkeiten gegeben (Tab. 3 und 5).

Es wird über folgende Patienten berichtet:

I.) R.K., weiblich, 68 Jahre, Laparotomie 1980 mit histologischer Sicherung eines Carcinoids mit mesenterialen Metastasen

II.) R.G., männlich, 58 Jahre, Laparotomie 1977, histologische Diagnose eines Cardinoids mit Lymphknotenmetastasen

III.) M.H., männlich, 51 Jahre, Laparotomie 1974 mit histologischer Sicherung eines Cardinoids

Fall I.) gehörte zum eigenen Krankengut, II.) und III.) stammten aus auswärtigen Häusern, wurden aber am Pathologischen Institut des Evangelischen Krankenhauses Oberhausen (Leitender Arzt Herr Dr. J. Bubenzer) aufgearbeitet.

2.) Der Carcinoid-Tumor

a) Definition

b) Häufigkeit, Lokalisation, Alters- und Geschlechtsverteilung

c) Metastasierungstendenz

2.) Der Carcinoid-Tumor

a) Definition

Die Carcinoide sind Neoplasien von potentiell hormonell aktiven Zellen der Epithelien des Gastrointestinaltrakts oder ihrer Äquivalente in anderen Organen.
Somit können sie ubiquitär, hauptsächlich im alimentären System, aber auch im respiratorischen Bereich auftreten (36).
Die Carcinoidzellen sind sogenannte APUD-Zellen (76, 77).
Mit dieser Abkürzung wird die Fähigkeit akronymisiert, daß diese Zellen biogene Amine aufnehmen und decarboxylieren.
Die APUD-Theorie der Carcinoide wird nicht allgemein anerkannt (86).
Die Produktion von hormonähnlichen Substanzen durch die Carcinoidzelle kann auch hinreichend erklärt werden durch eine partielle Entblockung von in der DNS gespeicherten Informationen.

Als Möglichkeiten der Sekretion von Carcinoiden gelten:

Endokrinie — eine nicht- neuronale Zelle gibt ihr Sekret an das Blut ab

Parakrinie — das Hormon gelangt in die interzelluläre Flüssigkeit und beeinflußt Nachbarzellen und nähere Umgebung

Die hormonell aktiven Darmzellen weisen eine ähnliche Struktur wie die Zellen von drüsigen Organen auf (Abb. 1). Je nach dem synthetisierten Produkt, einem Polypeptid, werden verschiedene Zellen unterscheiden und mit Großbuchstaben gekennzeichnet (Abb. 2).

Die Zelle des "klassischen" Carcinoids ist enterochromaffin = EC, daß heißt, sie kann Silbersalze reduzieren, und bildet Serotonin. Bei zusätzlicher Produktion von Substanz P spricht man von EC 1-, bei Motilin von EC 2-, bei unbekannten Peptiden von EC n- Zellen. Gemeinsam ist allen die fakultative Bildung von Kallikreinen und Prostaglandinen.

Bei anderen im Vordergrund stehenden Sekretionsprodukten werden die Apudome auch nach dieser Substanz benannt unter Hinzufügung der Endsilbe -om oder mit entsprechenden Kennbuchstaben (108).

Dem Pathologen stehen immunhistochemische Methoden zur Identifizierung der gastrointestinalen Carcinoide zur Verfügung (70).

Die Sonderstellung der Carcinoide, die auch in dieser Namensgebung zum Ausdruck kommt, beruht auf der langsamen Wachstumstendenz, die infiltrativ, aber nicht grob destruierend ist.

In der Regel handelt es sich um Tumoren mit nur wenigen Zentimetern Durchmesser, die intramural in der Darmwand sitzen, die Serosa penetrieren können, aber selten die Mucosa ulcerieren (123).

Die Carcinoide des vorderen Primitivdarms(Bronchien, Magen, Pankreas) verhalten sich argyrophil, können 5- Hydroxy-Tryptophan bilden und sind häufig mit multiplen endokrinen Neoplasien, einem Cushing-Syndrom oder einem Ulcus duodeni kombiniert (33).

Im mittleren Urdarm (Jejenum, Ileum, Appendix) sind die Carcinoide argentaffin oder argyrophil, können Serotonin bilden und weisen in 9 % der Fälle ein Carcinoid-Syndrom mit Flusherscheinungen auf (9).

b) Häufigkeit, Lokalisation, Alters- und Geschlechtsverteilung

Carcinoide werden bei 26 401 Obduktionen 102 mal gefunden- 0,4 % - und 254 mal bei 418 166 Operationen - 0,06 % - (54).

1 bis 1,8 % aller Malignome sind Carcinoide (50).

Godwin sieht 89,6 % im alimentären System (24). Bevorzugte Lokalisationen sind Appendix und Ileum mit ca. 45 bzw. 30 % (Tab. 1). Das Carcinoid ist das häufigste Neoplasma des Dünndarms und tritt mit zunehmender Frequenz vom Treitzschen Band zur Bauhinschen Klappe auf. Das distale Drittel des Ileums enthält 68 % aller Ileum-Carcinoide (9).

Das Durchschnittsalter bei der Diagnosestellung eines Dünndarm-Carcinoids beträgt 56 Jahre (63, 125) bzw. 63 Jahre (24).
Die Geschlechtsverteilung ist männlich zu weiblich wie 57 zu 43 (24).
Bei Appendix-Carcinoiden findet sich ein Überwiegen der Frauen (24, 125).

c) Metastasierungstendenz

Metastasen finden sich in den regionären Lymphknoten, dem Mesenterium, Peritoneum, der Leber, Lunge und selten ossär (6, 16, 54, 79, 113).
Die Metastasierungstendenz ist von der Lokalisation und Größe des Tumors abhängig. Bei Sitz im Jejunum oder Ileum metastasieren 31 bis 34 % (9, 63). Die entsprechenden Zahlen sind bei Carcinoiden von Appendix 3 %, Duodenum 23 %, Magen und Rectum je 28 %, Colon 52 % und Coecum 71 % (61, 95).

Moertel findet eine Metastasierungshäufigkeit von 2 % bei einer Größe des Primärtumors unter 1 cm und von 50 % bei über 1 cm (63). Hadju sieht bei 85 % Metastasen, wenn der Tumor mehr als 2,5 cm Durchmesser aufweist oder zur Hälfte extramural liegt. Bei kleineren oder intramuralen Carcinoiden metastasieren weniger als 1 % (29).

Obwohl Appendix- Carcinoide lokal eher einen aggressiven Charakter haben, sind Metastasen selten (9).

Colon- Carcinoide sind meistens groß, was mit der hohen Metastasenrate korreliert, die oberhalb eines Durchmessers von 5 cm steil ansteigt (123).

3.) Diagnostik

a) Klinische Erscheinungsformen

- Vasomotorische Symptome
- Gastrointestinale Symptome
- Cardiopulmonale Symptome
- Sonstige Symptome

b) Röntgendiagnostik

c) Laborchemie

3.) Diagnostik

a) Klinische Erscheinungsformen

70 bis 80 % der Dünndarmcarcinoide sind klinisch stumm, nur etwa 9 % weisen ein Carcinoid- Syndrom auf (9). Es besteht aus paroxysmalen, nach Alkoholgenuß verstärkten Flusherscheinungen und Rechtsherzveränderungen wie Endokardfibrose und Trikuspidalklappenvitien (114).
Die klassischen Symptome sind gelegentlich kombiniert mit weiteren, die den mechanischen Auswirkungen des Tumors oder den konsekutiven entzündlichen Veränderungen zuzuschreiben sind oder durch die hormonelle Sekretion der Carcinoidzellen erklärt werden.
Diese über das klassische Carcinoid- Syndrom hinausgehenden Symptomkonstellationen werden auch Carcinoidose (6) oder Carcinoid-Spektrum genannt (116).
Die klinischen Auswirkungen eines Carcinoids werden somit unter anderem bestimmt durch die enzymatische Ausstattung seiner Zellen, die mit der Lokalisation des Tumors variiert. Die sezernierten Substanzen werden vornehmlich in der Leber abgebaut und führen bei längerer Verweildauer im Blut zu Symptomen. Rechtsherzveränderungen treten z. B. auf bei herabgesetzter hepatischer Clearance durch Lebermetastasen oder bei Carcinoiden außerhalb des Abflußbereichs der Pfortader.

Vasomotorische Symptome

Hierbei entsteht ein kurzdauernder paroxysmaler rosaroter bis violetter Flush im Gesicht, am Hals und anderen sonnen-exponierten Stellen,

der mit Gesichtsödemen, Tachycardie und Hypotension einhergehen kann. Als Stimuli gelten Nahrungsaufnahme, besonders Alkohol, Schmerz, physische und psychische Belastung. Er entsteht durch eine Adrenalin- bzw. Kallikrein- vermittelte Aktivation von Bradykinin (Abb. 4).
Der Flush kann auf die oberen Extremitäten und den Thorax übergreifen. Teleangiektasien können sich entwickeln. Das Carcinoid des Magens weist eine geringere Enzymaktivität der 5- OH- Tryptophan- Decarboxylase auf. Hierdurch sammelt sich 5- OH- Tryptophan an, das kaum zu Serotonin decarboxyliert wird.
Demzufolge findet sich ein etwas anderer Flushtyp - red patchy erythema-. Es handelt sich um einen langdauernden krebsroten Flush mit landkartenähnlicher Verteilung und serpiginösen Rändern. Er kann sich über den ganzen Körper ausbreiten, wandert häufig und ist gelegentlich pruriginös.

Bei einem Bronchialcarcinoid tritt ein langdauernder intensiver Flush des gesamten Integuments mit Blutdruckabfall bis zum Schock auf bei Neigung zur Hypertension im Intervall. Er ist häufig von Kopfschmerzen und Speicheldrüsenschwellungen begleitet.
Die üblichen Sympathomimetica führen durch die Aktivation von Kallikrein und Bradykinin über eine periphere Vasodilation zur paradoxen Hypotonie. Zur Blutdrucksteigerung verwendbar sind lediglich Methoxamin (Vasoxyl^{R}) und Angiotensin I I (Hypertensin^{R}).

Serotonin führt einerseits zur Steigerung der renaltubulären Na- Rückresorption. Andererseits reduziert es den renalen Plasmafluß, sodaß es zu einer Aktivierung des Renin- Angiotensin- Aldosteron- Systems kommt, was eine Flüssigkeitsretention bewirkt (62).

Diese Subileuszustände und das zweite wesentliche Symptom, die palpable abdominelle Masse, werden nicht durch den Carcinoid-Tumor hervorgerufen. Sie sind bedingt durch Veränderungen des kollagenen und elastischen Bindegewebes, die im Zusammenhang mit Carcinoiden auftreten können (Tab. 3).

Eine weitere klinische Bedeutung dieser histologischen Bindegewebsveränderungen besteht darin, daß sie als möglicher pathogenetischer Faktor für intestinale Nekrosen und ischämische Enteritiden gelten, die bei Carcinoiden unter dem Bild abdomineller Krisen auftreten können (Abb. 5).

Cardiopulmonale Symptome

Bei metastasierten Dünndarmcarcinoiden können fibrotische Proliferationen des rechten Herzens auftreten mit Beteiligung der Klappenoberflächen und des parietalen Endocards. Pulmonalklappenstenose, Tricuspidalklappenstenose oder -insuffizienz sind möglich. Bei länger bestehender Krankheit, Primärtumoren im Bronchialsystem oder cardialen Rechts- Links- Shunts ist auch eine Beteiligung der linken Herzhöhlen vorhanden (35, 99, 114).
Bei Magencarcinoiden finden sich kaum Endocardfibrosen.
Pulmonal können Bronchospasmen ausgelöst werden. Zudem klagen die Patienten über Dyspnoe, Hämoptysen und Rückenschmerzen.

Sonstige Symptome

Da das mit der Nahrung aufgenommene Tryptophan infolge der Serotonin-Produktion des Carcinoid-Tumors verbraucht wird und nicht in den Kynurenin- Nicotinsäure- Stoffwechselweg eingehen kann, entsteht letztlich ein Niacin- Defizit, das zu pellagraähnlichen Veränderungen der Haut

führen kann.

Insbesondere bei Carcinoiden des Respirationstrakts treten zentralnervöse Erscheinungen auf mit amentiell- deliranter Symptomatik wie Desorientiertheit, Angst und Halluzinationen.

b) Röntgendiagnostik

Bei Carcinoiden können gelegentlich auf der Abdomenübersichtsaufnahme eine Verkalkung oder Verknöcherung nachgewiesen werden, die dystrophischen Ursprungs sind und sich gewöhnlich eher innerhalb der Mesenterialmetastasen als im Primärtumor und den Lebermetastasen finden (44). Die Verkalkungsfigur ist fein oder grob, solitär oder multipel vorhanden, getüpfelt oder krummlinig. "Kalkspritzer" können auch im Stroma des Mesenteriums, wahrscheinlich im Bereich einer elastotischen Proliferation, vorkommen. Es entstehen Bilder, wie sie nach einer Pankreatitis zu sehen sind.
Bei Kontrast- oder Doppelkontrast- Verfahren ergibt sich beim Carcinoid-Tumor röntgenologisch das Bild eines "Pseudo- Crohn", der in einer ulcerativen und hypertrophen Form mit pseudotumorösen Schwellungen, sanduhrförmigen Strikturen und gelegentlichen Perforationen vorkommen kann. Neben dem eigentlichen M. Crohn und der Enterocolitis ulcerosa müssen noch andere Pseudo- Crohn- Formen differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden:
Tuberkulose, Yersiniose, Carcinome, noduläre lymphoide Hyperplasie, Hypogammaglobulinämie, malignes Lymphom, ischämische Ileocolitis, strahleninduzierte Ileocolitis, Purpura Schönlein- Henoch und M. Behcet.

Die radiologischen Befunde, die man beim Carcinoid erhält, hängen wesentlich vom Untersuchungszeitpunkt ab. Kleine Läsionen können bei Routinemaßnahmen in aller Regel nicht nachgewiesen werden.

Der Tumor wächst intramural, kann sich jedoch in das Lumen vorwölben und so ein polypähnliches Bild in der MDP hervorrufen. Die Konturen der Pelotte sind glatt, die Pelottenbasis ist breiter als ihre Spitze, der Winkel zwischen intakter Mucosa und Läsion ist stumpf (122).

Gewöhnlich läßt sich das Bild von anderen intramuralen Prozessen, z. B. einem Leiomyom, nicht unterscheiden.
Peristaltische Wellen können zur Ausbildung eines gestielten Polypen führen. Auch Einstülpungen der Darmwand kommen vor.
Das luminopetale Wachstum kann sich fortsetzen, wodurch es zu einer polypoiden Masse kommt. Diese Formationen sieht man am häufigsten bei Tumoren im Magen und Duodenum. Ein weiteres intraluminales Wachstum mit Zerstörung der Mucosa und Ulcerationen ist selten außer im Colon, wo ein Adenocarcinom vorgetäuscht werden kann. Die meisten carcinoiden Läsionen des Dünndarms wachsen aber vom Lumen weg in Richtung Serosa.

Lymphatische und venöse Abflußbehinderungen können zu unspezifischen Schleimhautschwellungen als dem einzigen indirekten Zeichen eines Carcinoids führen (103).

Die Bindegewebsveränderungen, die beim Carcinoid auftreten können, haben klinische und röntgenologische Veränderungen zur Folge.
Die mesenteriale Fibrose ruft eine ziehharmonikaähnliche Deformation und Raffung des Mesenteriums hervor mit girlandenartiger Modellierung der Darmwände am mesenterialen Ansatz, wodurch es zur Abknickung des Darms und zu Lumenobstruktionen kommt. Ein gleichzeitig bestehender kleiner Füllungsdefekt der Wand ist für ein Carcinoid charakteristisch.
Multiple Läsionen als Folge von Metastasen oder multizentrisch auftretenden Primärtumoren können zu Stenosen, auch im Wechsel mit Erweiterungen,des Darmlumens führen.

Im selektiven Angiogramm der Arteria mesenterica superior kann man beim Dünndarmcarcinoid eine durch die Mesenterialfibrose bedingte Sternfigur der Vasa recta des Bauchfells sehen, eine allenfalls geringe Kontrastmittelanreicherung des Tumors in der Parenchymphase bei peritumoröser Aufladung. Dazu kommen eine fehlende Darstellung drainierender Venen aus der Tumorregion (27, 88, 97, 120) oder eine frühe Darstellung (10). Allerdings läßt sich eine retractile Mesenteritis angiographisch nicht von der Mesenterialfibrose beim Carcinoid abgrenzen (26).
Eine bessere Darstellung des Primärtumors in der Parenchymphase gelingt nach Gabe von Adrenalin (27).
Tritt eine elastische vaskuläre Sklerose auf, kann man Kaliberschwankungen, Gefäßabbrüche, Erweiterungen und perlschnurartige Verdickungen sehen (88, 97, 98, 120). Stark vaskularisierte Lebermetastasen sind bei einem Dünndarmprozeß beweisend für ein Dünndarmcarcinoid (120).

Die Computertomographie kann hilfreich sein bei der Diagnose von mesenterialen Bindegewebsveränderungen beim Carcinoid (102). Sie zeigt auch vergrößerte Lymphknoten, Fisteln und Abzesse.

c) Laborchemie

Das natürliche Abbauprodukt des Serotonins (5- OH- Tryptamin) ist 5- OH- Indolessigsäure = HIES.
Eine tägliche Ausscheidung bis zu 10 mg HIES im 24 h - Urin gilt als normal. Bei Werten zwischen 10 und 25 mg sind neben einem Dünndarmcarcinoid mit geringer Serotoninbildung differentialdiagnostisch Magencarcinoide, Malabsorption, M. Whipple, Zöliakie oder tropische Sprue möglich. Bestimmt man nach 1 mg Reserpin i.v. oder i.m. die HIES- Ausscheidung an 3 aufeinanderfolgenden Tagen, so spricht ein weiterer Anstieg gegenüber dem suspekten Ausgangswert für eine tumorbedingte Serotoninproduktion. Eine Ausscheidung von über 25 mg in 24 h spricht für einen serotoninproduzierenden Carcinoid-Tumor des Mitteldarms (38, 118). Bei qualitativen Tests kann man erst Werte über 30 mg erfassen und infolgedessen ein Carcinoid mit geringer Serotoninproduktion, wie im Magen, oder ein Carcinoid, dessen drainierende Venen eine hohe hepatische Clearance gewährleisten, übersehen (19, 105).

Die quantitativen Bestimmungen sind so empfindlich, daß alle Werte oberhalb der Normgrenze von 10 mg erkannt werden (118).

Verfälschungen der Werte kommen vor im Sinne einer Erhöhung, meistens durch Tryptophan- oder Serotonin- reiche Nahrungsmittel, oder Erniedrigung durch Medikamente, die kompetitive Hemmstoffe der Serotonin- Synthese oder Serotonin- Antagonisten enthalten.

Falschpositive Werte erhält man nach:
L- Tryptophan (Kalma^{R}), Mephenesin (Rhex "Hobein"^{R}), Glyceryl-Guaiacolat (Anastil^{R} und in anderen Expectorantien), Methocarbamol (Traumacut^{R}), Acetanilid, 5- Hydroxy- Tryptophan (Levothym^{R}). Bananen, Avocados, Walnüssen, Pampelmusen, Tomaten, Ananas und roten Pflaumen.
Auch bei Migräneattacken (13) und Candida- albicans- Infektionen (107) ist die HIES- Ausscheidung erhöht.
Falschnegative Werte kommen vor nach:
Fenfluramin (Ponderax^{R}), - Methyldopa (Presinol^{R}), Methysergid (Deseril^{R}), Cyproheptadin (Nuran^{R}, Periactinol^{R}), Promazin (Protactyl^{R}), Chlorpromazin (Megaphen^{R}), Promethazin (Atosil^{R}), MAO- Hemmstoffen wie Tranylcypromin (Parnate^{R}, Jatrosom^{R}), Pirlindol (Euthym^{R}) und Selegilin (Deprenyl^{R}, Jumex^{R}).

Für die Kennsubstanzen der Carcinoide, Serotonin, Substanz P und Motilin, sind Radioimmunoassays vorhanden (45, 87). Als unspezifische Tumormarker für endokrine Tumoren von Pankreas und Darm gelten auch die Untereinheiten des humanen Choriongonadotropins (17, 74, 80) und das Pankreatische Polypeptid (1, 73).
Eine größere Sensitivität und Spezifität haben Serotoninbestimmungen im Blut bzw. im thrombozytenarmen Plasma, für die verschiedene Methoden zur Verfügung stehen (45, 93, 96). Durch eine percutane transhepatische Katheterisierung können die Lebervenen, die Pfortader und die intestinalen Venen erreicht werden, sodaß analog dem Vorgehen beim Phäochromocytom eine subtile Lokalisationsdiagnostik der Carcinoide über die Serotoninkonzentration möglich ist (69).

4.) Histomorphologie

a) Der Carcinoid-Tumor

b) Die Veränderungen des kollagenen und elastischen Gewebes beim Carcinoid

4.) Histomorphologie

a) Der Carcinoid-Tumor

Lichtmikroskopisch teilt Soga die Carcinoide nach der räumlichen Anordnung ihrer Zellen in 5 Gruppen:

Typ A Tumoren mit nodulären, soliden Zellnestern

Typ B Tumoren mit trabekulärer oder bandartiger Anordnung der Zellen

Typ C Tumoren mit tubulärer, acinöser oder rosettenförmiger Zellanordnung

Typ D Tumoren mit wenig ausdifferenzierter oder atypischer Struktur

Mischtyp Tumoren mit variierenden Anteilen von A, B, C und D

(106)

Im Vorderdarm dominieren B-, im Mitteldarm A- und im Hinterdarm Mischtyp- Carcinoide

Jones und Dawson bezeichnen den Typ C in ihrer Nomenklatur als A 2, da sie ihn nur zusammen mit dem Soga- Typ A, den sie A 1 nennen, beobachten (42).

Außerhalb des Gastrointestinaltrakts finden sich auch anders strukturierte Carcinoide, die nicht in diese Schemata einzuordnen sind (23).

Histochemisch lassen sich die Carcinoide in 3 Gruppen aufteilen: man unterscheidet argentaffine, argyrophile und nicht- reaktive, argyrophobe Typen.

Das Färbeverhalten hängt von den biologischen Eigenarten der Zellen ab. Von der Affinität des Gewebes zu Chromsalzen stammt die Be-

zeichnung chromaffine Tumore. Die Termini argentaffin und argyrophil sind spezifischer. Argentaffine Zellen reduzieren selbsttätig Silbersalze zu schwarzem metallischen Silber. Diese Fähigkeit beruht auf der Anwesenheit von reduzierenden Stoffen, z. B. Serotonin. Carcinoide des Mitteldarms sind argentaffin. Die Reaktion verschwindet nach Vorbehandlung mit Reserpin, das die Serotoninspeicher entleert.
Bei argyrophilen Geweben muß ein reduzierendes Agens hinzugefügt werden, damit Silbersalze reduziert werden (116). Argyrophile Zellen zeigen eine positive argyrophile und negative argentaffine Reaktion, während argentaffine Zellen beide, nicht- reaktive oder argyrophobe keine der Reaktionen aufweisen.

Die B- Carcinoide des Vorderdarms sind argyrophil oder -phob, die Mischtypen des Hinterdarms sind ausschließlich argyrophob (106). Zur Färbung von argentaffinem Gewebe wird die Methode nach Masson- Hamperl- Singh angewandt (104).
Die argyrophile Reaktion nach Grimelius ist positiv bei Granula, die VIP, GIP, Sekretin, Enteroglucagon oder Gastrin enthalten (124).

Elektronenoptisch lassen sich in den Carcinoidzellen Granula, die Sekretionsprodukten und ihren Vorstufen entsprechen, nachweisen. Eine eindeutige Zuordnung ist auch aufgrund dieser Kriterien kaum möglich (47, 78, 100).

b) Die Veränderungen des kollagenen und elastischen Gewebes beim Carcinoid

Bei Carcinoid-Tumoren können bindegewebige Reaktionen auftreten: eine kollagene Fibrose und eine Elastose, die vasal und extravasal vorkommen.
Die kollagene Fibrose besteht in der Akkumulation von fibrösem Gewebe in der Intima bzw. im Endocard und/oder im Stroma des Mesenteriums. Mesenterium oder Retroperitoneum können durch diese lokale desmoplastische Reaktion schließlich ausgedehnte Vernarbungen aufweisen (4). Fibrosen der Harnblase (18) und der Lungen (31) sind als paraneoplastische Fernwirkungen der Sekretionsprodukte des Carcinoids aufzufassen, ebenso die Endocardfibrosen (35, 41, 85, 91, 99). Diese Bindegewebsveränderungen lassen sich durch experimentelle Serotonininjektionen nicht reproduzieren (55). Allerdings wird die in Afrika häufige restriktive Cardiomyopathie, die mit einer Endomyocardfibrose und vermehrter 5- Hydroxyindolessigsäure- Ausscheidung einhergeht, mit dem übermäßigen Genuß von grünen Bananen, die Serotonin enthalten, in Verbindung gebracht (12, 14).

Die elastische vaskuläre Sklerose (EVS) wird zuerst von Anthony 1970 beschrieben und betrifft die Mesenterialgefäße bei Carcinoiden (3). Die Elastose, die bei Verkalkung elastische Sklerose genannt wird, ist charakterisiert durch eine Proliferation der elastischen Gewebe von Elastica interna, Media, Adventitia sowie des perivaskulären und mesenterialen Stromas.

Wegen der Affinität von elastischem Gewebe zu Calcium (64) kommt es oft zur Sklerosierung und Calcifizierung des proliferierten elastischen Gewebes, sodaß im Gefäßbereich die Bezeichnung elastische vaskuläre Sklerose treffend ist. Die elastosklerotisch veränderten Blutgefäße können als knotenartige Masse von knorpelartiger Konsistenz aus dem Mesenterium ragen und somit sicht- oder tastbar werden (3).

Kollagene Fibrosen und elastische (vaskuläre) Sklerosen bei Carcinoiden, vor allem des Ileums, werden häufig beschrieben (2, 4, 8, 11, 18, 25, 30, 32, 39, 46, 56, 66, 67, 81, 84, 101, 109, 110, 111, 117, 121).

Wenn beide Bindegewebsveränderungen auftreten, kann die mesenteriale kollagene Fibrose makroskopisch die Gefäßelastose maskieren. Mikroskopisch läßt sie sich durch ein Elastica-van-Gieson- oder Orcein- Präparat aufdecken.

Die Retraktion des Mesenteriums mit den Gefäßen kann einen ziehharmonika- artigen Effekt ausüben, der die elastischen Fasern näher zusammenbringt und eine Fältelung der Laminae elasticae hervorruft. Bei anderen Krankheiten, die auch zu einer mesenterialen Retraktion führen, wird eine solche "Fältelung" nicht gesehen (112).

Bei Endothelläsionen, z. B. durch humorale endokrine oder parakrine Tumorprodukte, kommt es zum Kontakt des Kollagens der subendothelialen Basalmembran mit dem Fibronectin der Thrombozytenoberfläche. Dieser Kollagenrezeptor induziert die Plättchenadhäsion (5) und die Wanderung von sogenannten modifizierten glatten Muskelzellen zur Intima, wo sie proliferieren und weiteres Kollagen synthetisieren (52, 115).

Die Grundsubstanz des Bindegewebes besteht aus Proteoglykanen und Glycoproteinen unterschiedlicher Zusammensetzung. Durch einen Kationenaustauschermechanismus sollen die bei der Degranulation von Carcinoidzellen freigesetzten Amine sich molekular an die Proteoglykane binden und so Glykosoaminoglykanpeptid-Komplexe bilden (40, 119). Die Proteoglykane können sich fest an Kollagen binden, beschleunigen die Fibrillenbildung (75) und

haben eine große Affinität zu Calcium (94).

Die Kollagensynthese wird über einen Feedback- Mechanismus reguliert. Bei der extrazellulären Konversion von intrazellulär gebildetem Prokollagen zu Kollagen werden Peptide frei, die die intrazelluläre Bildung der Vorstufen hemmen (53, 83). Es wird dann weniger Kollagen gebildet, das relativ mehr Hydroxyprolin enthält und stabiler ist. Es ist denkbar, daß durch die Anreicherung von extrazellulären Peptiden durch Carcinoide ein analoger Feedback ausgelöst wird mit der Folge einer Bildung von überfestem Kollagen.

Aus der Haut von Amphibien können Polypeptide isoliert werden, die sich nur gering in der Aminosäurensequenz von Substanz P unterscheiden (21, 22) die in EC-1- Carcinoidzellen zu finden ist. Diese Substanzen können als Analoga verschiedener carcinoidtypischer Peptide von Säugetieren gelten und führen zu einem Efflux von zellulärem Calcium (15, 58). Wie bei der kollagenen Fibrose wird auch bei der Elastose die Möglichkeit diskutiert, daß Tumorsekrete glatte Muskelzellen stimulieren, elastische Fasern zu bilden (92).

5.) Prognose

Die Prognose ist bei den langsam wachsenden Carcinoiden als günstig zu bezeichnen mit Überlebenszeiten von mehr als 10 Jahren, auch bei Lebermetastasen (28).

Die 5- Jahres- Überlebensrate bei Dünndarmcarcinoiden wird mit ca 70 % angegeben (60, 63). Bei nicht operierten Lymphknoten-Metastasen sinkt sie auf 38 %, bei nicht operierten Leberfiliae auf 21 % (63).

Die 5- Jahres- Überlebensraten bei Carcinoiden anderer Lokalisation betragen: Magen 52 %, Appendix 99 %, Colon 53 %, Rectum 83 % (24, 60). Die hohe Heilungsquote bei Appendixbefall erklärt sich teilweise dadurch, daß sich diese Carcinoide früh bemerkbar machen und zum Zeitpunkt der Appendektomie nur selten metastasiert sind. Die Filialisierungsrate wird mit nur 1,4 bis 3 % angegeben (9, 60, 95).

Bei den Angaben der Überlebenszeiten muß berücksichtigt werden, daß bei Dünndarmcarcinoiden ein Zweitmalignom häufig ist (63) und dieses in die Überlebenszeit miteingeht.

6.) Kasuistik

I) R.K., weiblich, 68 Jahre. Patientin des Evangelischen Krankenhauses Oberhausen.

Eigenanamnese: 1927 Appendektomie

Seit 1977 litt sie an rezidivierenden, teils kolikartigen Schmerzen im Abdomen. 1978 wurde sie wegen einer Ileussymptomatik in einem auswärtigen Krankenhaus laparotomiert. Es wurde ein torquiertes Dünndarmsegment reseziert. 1979 ergab sich erneut die Notwendigkeit einer Operation wegen einer Dünndarmfistel. Man fand innerhalb eines entzündlichen Dünndarmkonvoluts einen Gallenstein.

Postoperativ litt Frau K. an Bauchdeckenfisteln, die wiederholt ambulant inzidiert wurden. Wegen der rezidivierenden Schmerzen und therapieresistenten Fisteln wurde der Verdacht auf einen M. Crohn ausgesprochen.
Status praesens (28.08.80): Seit einigen Stunden krampfartige Schmerzen im Oberbauch. Mehrfaches alimentäres Erbrechen.
Somatischer Befund: Im Epigastrium fanden sich ein deutlicher Druckschmerz und eine Abwehrspannung. In allen Quadranten waren die Darmgeräusche nur leise zu auskultieren. Im Bereich der Unterbauchmedianschnittnarbe bestand eine stecknadelkopfgroße Fistel, aus der sich auf Druck Eiter entleerte.
Röntgenbefunde: Bei der Abdomenübersichtsaufnahme im Stehen fanden sich im rechten Mittelbauch Luftansammlungen in den Darmschlingen. Dilatationen oder Spiegelbildungen waren nicht zu sehen.

Nach Gastrografingabe zeigte sich ein glatter KM- Durchfluß durch die Speiseröhre, die 2 QF oberhalb des Zwerchfells in einen in den Thorax herniierten Magenfornix mündete. Der Weiterfluß in den Corpus ventriculi erfolgte spontan und ungehindert.

Wandveränderungen am Magen waren nicht zu erkennen.
Die sonographische Untersuchung der Oberbauchorgane ergab keinen pathologischen Befund.
Pathologische Laborwerte waren BKS 15/31 mm n.W. 12 % Stabkernige bei 12 600 Leukozyten. Eine mäßige Leukozyturie. Indikan war im Urin positiv bei Nachweis von Salmonella infantis im Stuhl.
Normal waren rotes und übriges weißes Blutbild, Quick, PTT, Fibrinogen, Amylase im Serum und Urin, Bilirubin, alkalische Phosphatase, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, SGOT, SGPT, GGT, Na, K, Ca, BZ, Elektrophorese und Urinstatus.
Die 5- HIES im 24 h- Urin war bei Aufnahme nicht bestimmt worden und postoperativ normal.
Operationsprotokoll (04.08.80, Dünndarmresektion bei Ileumfistel, Ileitis und segmentaler Stenosierung bzw. Dilatation des Ileums; Cholezystektomie bei Cholezystolithiasis und Schrumpfgallenblase mit biliodigestiven Fisteln zur rechten Colonflexur und zum Duodenum; Sigmaresektion bei gedeckt perforierter Divertikulitis): Eine Dünndarmschlinge war im kleinen Becken adhärent. Hier bestand eine perforierte Divertikulitis des Sigma. Im Ileum sah man eine Fistel und eine auf das Doppelte erweiterte Darmschlinge. Da schwere entzündliche Veränderungen vorlagen, wurden zwei je 31 und 16 cm lange Schlingen reseziert. Eine weitere Dünndarmschlinge war an der Leberpforte adhärent.

Das 31 cm lange Resektat war in einer Ausdehnung von 17 cm auf den doppelten Durchmesser erweitert. Die Serosa war aufgerauht und mit fibrösen Adhäsionen belegt. Kurz vor einem stenosierten Teil fand sich eine 0,5 cm große Fistelöffnung. Die Mucosa war ödematös verbreitert.

Das Mesenterium war derb und plattenartig umgewandelt. Die mesenterialen Gefäße zeigten keine Auffälligkeiten.
Das 16 cm lange Resektat enthielt den Carcinoidtumor. Es handelte sich um einen 2 cm großen, die Schleimhaut vorbuckelnden harten gelblichen Knoten, der zum Mesenterium strahlig eingezogen war.
Er war aus uniformen mittelgroßen Zellen aufgebaut, die in Nestern und Bahnen angeordnet waren (Foto I-1). Sie hatten vesikuläre, rundliche bis ovale Zellkerne und ein körniges Zytoplasma. Sie lagen zum Teil direkt unter der Mucosa und waren von fibrösem Bidegewebe umgeben. Im Randbereich des Tumors sah man wandverdickte geschlängelte Gefäße mit klaffenden Lichtungen. Abschnittsweise waren die Lumina der Arterien auch eingeengt. Als Folge einer Mediakontraktion bestand eine Fältelung der Lamina elastica interna mit Intimafibrose (Foto I-4). Stellenweise fand sich eine Mediahypertrophie der Arterien (Foto I-5). Das perivasale kollagene Bindegewebe war zwickelartig verbreitert.
Das Mesenterium auch dieses Präparats zeigte eine weißliche porzellanartige peritoneale Abdeckung mit konsistenzvermehrtem Fettgewebe. Es enthielt dicht zusammenliegende Gefäßkonvolute, die sich im Wandbereich Rücken an Rücken berührten und von hyalinisierten kollagenen Bindegewebszügen umgeben waren. Das Bindegewebe war stellenweise basophil verquollen und lymphozytär infiltriert.
Die Submucosa erschien auch in tumorfernen Arealen verbreitert mit teleangiectatischen Gefäßen als Zeichen eines venösen oder lymphatischen Staus.
Die Tumorzellen waren sowohl in der Schleimhaut als auch der Submucosa nachzuweisen und hatten die Muskulatur durchsetzt (Foto I-2). Es fanden sich Tumorzellnester im Mesenterium, wobei die Zellen teilweise in den Lichtungen der Gefäße zu sehen waren.

Histologische Diagnose: 2 cm großes, lokal metastasiertes Ileum-Carcinoid Typ Soga A (Foto I-1); kollagene Fibrose mit Schrumpfung des Mesenteriums (Foto I-3), Mesenterialarterien- Elastose (Foto I-4) und Mediahypertrophie (Foto I-5) mit ischämischer Enteritis, Fistelbildung und segmentaler Stenosierung im Bereich des Ileums.

Postoperativer Verlauf: Bei einer Computertomographie wurden 4 Jahre später Lebermetastasen entdeckt.

II) R.G., männlich, 58 Jahre. Patient eines auswärtigen Hauses.

Eigenanamnese: 1969 krampfartige Schmerzen im Oberbauch. Seit 1975 rezidivierende Durchfälle mit progredientem Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und kolikartigen Schmerzen im Abdomen.
1976 erfolgte in einem auswärtigem Haus zweimal eine stationäre Untersuchung wegen der Beschwerden. Es wurde eine intermittierende Subileussymptomatik mit Aerophagie und psychovegetativer Überlagerung diagnostiziert.
Status praesens (Anfang 1977): In den letzten Wochen litt Herr G. zunehmend an krampfartigen Schmerzen im Oberbauch.
Neu aufgetreten waren eine starke Auftreibung des Abdomens mit Zunahme des Leibesumfangs und Unterschenkelödeme. Die Durchfälle hatten unvermindert angehalten.
Somatischer Befund: Bei der Aufnahme befand sich der kachektische Patient in reduziertem Kräfte- und Allgemeinzustand.
Herz und Lungen waren unauffällig, ebenso die Kreislaufparameter. Das Abdomen wölbte sich halbkugelig über das Thoraxniveau. Unter den dünnen gespannten Bauchdecken zeichnete sich deutlich die peristaltische Bewegung der Darmschlingen ab. Bei tympanitischem Klopfschall hörte man lebhafte ohrnahe Darmgeräusche. Leber und Milz waren nicht sicher zu beurteilen. Das gesamte Abdomen war druckschmerzhaft. An den Unterschenkeln bestanden Ödeme bis Kniehöhe.
Röntgenbefunde: Die Abdomenübersichtsaufnahme im Stehen ergab zahlreiche Spiegelbildungen im Dünndarm bei aufgestellten und dilatierten Schlingen.

Bei der MDP stellte sich der Magen durch die erweiterten Dünndarmschlingen nach oben und rechts verlagert dar. Im Bereich des Dünndarms erkannte man mehrere Engstellungen mit Schleimhautschwellungen. Im Bereich einiger Dünndarmschlingen sah man polypoide pflastersteinrelief-artige Veränderungen. Eine Fistel war nicht nachweisbar.
Der Colon- Kontrast- Einlauf war unauffällig.
Pathologische Laborwerte: Hb 9,6 g/l. Ery 2,6 Mill. Serum- Phosphat 1,7 mg %. Gesamt- Eiweiß 4,1 g % bei Hypalbuminämie.
Transaminasen leicht erhöht.
Normal waren BKS, weißes Blutbild, Retikulozyten, Ca und übrige Werte.
Die 5- HIES im 24 h- Urin war nicht bestimmt worden und postoperativ normal.

Es wurde die Verdachtsdiagnose M. Crohn gestellt und Prednison und Imurek bei parenteraler vollbilanzierter Ernährung verabreicht. Hierunter stieg das Gesamteiweiß auf einen Wert von 5,7 g % an, und die Unterschenkelödeme bildeten sich zurück. Auch die Anzahl der Durchfälle nahm ab. Trotz Fortführung dieser Behandlung traten 4 Wochen später erneut Durchfälle auf. Schließlich kam es zum Ileus. Es erfolgte die Laparotomie.
Operationsprotokoll (14.04.77, Teilresektion des Ileums mit angrenzendem Mesenterium und End- zu End- Jejunoileostomie bei schwerer Ileitis und multiplen, zum Teil vollständig okkludierenden Stenosierungen):
Im mittleren Ileumbereich fanden sich in einer Ausdehnung von 85 cm entzündliche Veränderungen und mehrere enge Segmente, die stellenweise zu einem Verschluß des Lumens führten. Die Lymphknoten im Mesenterium waren vergrößert und konsistenzvermehrt. Der entzündete Darmanteil mit Mesenterium wurde reseziert.

Es handelte sich um ein 85 cm langes Ileumresektat mit ausgeprägten fibrösen Adhäsionen der Serosa.
Das Mesenterium stellte sich als eine bis zu 2 cm dicke weißlich gefleckte derbe Platte dar. Die Darmwand erreichte stellenweise eine Dicke von 0, 8 cm. 15 cm von einer Resektionsstelle entfernt befand sich eine zirkuläre Stenose, 20 cm weiter wölbte sich die Darmwand umschrieben ins Lumen vor. Auf der Kuppe dieser Wölbung erschien die Schleimhaut schmutzig- hämorrhagisch imbibiert. Hier fand sich intramural ein etwa 2 cm großes Carcinoid, aufgebaut aus kleinen Zellnestern mittelgroßer Zellen, deren Zytoplasma gekörnt war (Foto II-1). Die Tumorzellen hatten die Darmwand bis zum Mesenterium durchsetzt. An anderen Stellen war die Mucosa multipel ulcerös aufgebrochen (Fotos II-2, II-3). In den Randbereichen der Ulcera fanden sich Regenerationsepithelien, die die Schleimhautfissuren bis zur Submucosa auskleideten. Mikroskopische Schnitte verschiedener Darmwandareale zeigten eine narbige Fibrose der muskulären Schichten und eine Verbreiterung der Submucosa mit erweiterten Gefäßen. Im Mesenterium sah man eine perivasale Vermehrung der kollagenen Fasern. Die Gefäße wiesen Kaliberschwankungen mit Lichtungseinengungen auf und waren zum Teil von perivasalen elastischen Fasern umgeben (Foto II-4).
Auch die Mesenteriallymphknoten, die einen fast kompletten Ersatz des lymphatischen Gewebes durch Tumorabsiedlungen zeigten, enthielten breite kollagene Faserzüge mit plumpen fragmentierten elastischen Fasern.

Histologische Diagnose: Ileumcarcinoid Typ Soga A mit mesenterialen Lymphknotenmetastasen (Foto II-1); kollagene Fibrose mit Schrumpfung des Mesenteriums, perivenöser Elastose und Schleimhautulcerationen des Ileums (Fotos II-4, II-2, II-3).

Postoperativer Verlauf: Das Körpergewicht nahm zu. Die Laborparameter normalisierten sich. Bei regelmäßigen Nachuntersuchungen fanden sich keine Rezidive oder Metastasen.

III) M.H., männlich, 51 Jahre. Patient eines auswärtigen Hauses.

Eigenanamnese: Im Mai 1973 fand erstmals eine ambulante Behandlung von Unterschenkelödemen unklarer Genese statt.

Status praesens (Oktober 1973): In den letzten Wochen litt Herr H. zunehmend an heftigen krampfartigen Leibschmerzen, die mit Übelkeit und alimentärem Erbrechen verbunden waren.

Somatischer Befund: Der Patient befand sich in gutem Kräfte- und Allgemeinzustand. Bei weichen Bauchdecken war rechts paraumbilical eine mandarinengroße Resistenz tastbar.

Röntgenbefund: MDP: Im mittleren Dünndarmbereich fand man paravertebral einen apfel- und einen walnußgroßen Pelotteneffekt.

Infusionsurogramm: Im Bereich der linken Niere sah man eine faustgroße Raumforderung, die den Querdurchmesser vergrößerte und zu einer Buckelung des lateralen Randes führte. Hierdurch kam es zu einer unvollständigen Füllung des Nierenbeckens mit Kontrastharn und einer entsprechenden Ausziehung der Kelche.

Nierenszintigramm: Es fanden sich rundliche, unscharf begrenzte Raumforderungen im Bereich des linken Nierenbeckens sowie im oberen Nierenpol.

Renovasogramm: Links erkannte man 2 gefäßarme raumfordernde Prozesse von je 3 cm Durchmesser.

Pathologische Laborwerte: Es war lediglich die BKS mit 40/60 mm n.W. verändert.

Normal waren rotes und weißes Blutbild, BZ, Bilirubin, SGOT, SGPT, Harnstoff, Kreatinin, Elektrophorese, Urinstatus, Quick.

Operation (20.11.73, Dünndarmumgehungsanastomose bei Infiltration des terminalen Ileums durch einen inoperablen retroperitonealen Tumor; Nephrektomie links bei perinephritisch- pyelonephritischen Veränderungen): Die linke Niere wurde freigelegt. Es bestanden zahlreiche narbige Einziehungen der Oberfläche und entsprechende Buckelbildungen, die perinephritisch- schwielig mit der Umgebung verwachsen waren. Das Organ wurde entfernt. Außerdem sah man ausgedehnte retroperitoneale bindegewebige Massen, die als fortgeschrittener inoperabler Tumor gedeutet wurden. Sie hatten die terminale Ileumschlinge infiltriert. Eine Probeexzision aus dem Retroperitoneum unterblieb wegen des Gefäßreichtums. Nach Resektion des infiltrierten Darmanteils wurde eine Dünndarmumgehungsanastomose angelegt.
Postoperativ erholte sich Herr H. gut und wurde beschwerdefrei entlassen. 1974 traten wieder krampfartige Bauchschmerzen auf. Im Dezember kam es zur Ileussymptomatik. Es erfolgte eine Relapatomie am 30.12.74. Man beschrieb wiederum einen nicht operablen retroperitonealen Tumor mit Verdrängung und Okklusion des Duodenums. Es wurde eine Gastrojejunostomie mit trunkulärer Vagotomie durchgeführt. Die histologische Begutachtung des paraduodenalen Gewebes (Pathologisches Institut der Universitätskliniken Köln) ergab einen infiltrativ wachsenden epithelialen Tumor parakrinen Typs, z. B. ein Carcinoid.

In den Jahren 1975 bis 1977 litt der Patient an kolikartigen Bauchschmerzen, die zeitweise mit blutigen Stühlen verbunden waren. Wegen rezidivierender Subileuserscheinungen wurde er mehrfach ambulant und stationär behandelt.
1977 trat ein Flush auf.

Wegen eines mechanischen Ileus erfolgte am 01.11.77 eine weitere Relaparotomie mit Resektion von "tumorös" verlegten Dünndarmanteilen.

Es handelte sich um ein 60 cm langes Dünndarmresektat mit stumpfer granulierter Serosa, an der fibröse Adhäsionen hafteten. Die Darmschlingen waren zum Teil miteinander verwachsen und verklebt. Die Darmwand war auffallend blaß und herdförmig verdickt. Die Darmlumina waren unterschiedlich weit und stellenweise eingeengt. Mikroskopisch zeigten sich in mehreren nicht als tumorverdächtig zu erkennenden Bezirken diffuse Wucherungen eines Tumors, der aus kleinen soliden Zellnestern aufgebaut war. Die Zellkomplexe lagen überwiegend in soliden, vereinzelt auch in adenomatösen Strukturen (Foto III-2). Gelegentlich fanden sich Stränge einzeln aufgereihter Zellen. Das Zytoplasma war gekörnt, in der Grimeliusfärbung fanden sich argyrophile Granula (Foto III-3). Eine mitotische Aktivität war nicht nachweisbar.
Die Darmwandmuskulatur war zerschichtet. Der Tumor breitete sich in Lymphspalten aus. Die Submucosa der Dünndarmwand war verbreitert und verschwielt.
Es fand sich eine Vermehrung von kollagenen und elastischen Faserzügen in der Serosa und zwischen Längs- und Ringmuskulatur (Foto III-5). Einzelne Mesenterialarterien wiesen eine deutliche Hyperelastose der Lamina elastica interna auf (Foto III-4).

Histologische Diagnose: Dünndarmcarcinoid Typ Soga A und C (Fotos III-1, III-2); kollagene Fibrose von Darmwand und Serosa, Hyperelastose der Mesenterialarterien und im Bereich der Darmwandmuskulatur (Fotos III-4, III-5).

Postoperativer Verlauf: Am 4. postoperativen Tag verstarb Herr H. unter den klinischen Zeichen einer Lungenembolie.

7.) Diskussion

Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführte Aufschlüsselung von 1227 Carcinoiden des Magen- Darm- Trakts, die von 11 Autoren in der Zeit von 1956 bis 1980 beschrieben werden (Tab. 2), nach ihrer prozentualen Verteilung deckt sich mit den Angaben anderer Statistiken (Abb. 3; Tab. 1). Es fällt aber ein Überwiegen der jejuno- ilealen Carcinoiden mit 37,8 % gegenüber 35,1 % Appendix-Carcinoiden auf (Tab. 1). Eine mögliche Erklärung ist die Tatsache, daß bei Autopsien mehr Ileum-, bei einem chirurgischen Krankengut mehr Appendix-Carcinoide gefunden werden, da sich diese frühzeitig durch klinische Zeichen einer Appendicitis bemerkbar machen.

Bei den beschriebenen 3 Carcinoid- Patienten wurde die richtige Diagnose erst durch den Pathologen gestellt. Vorher hatte man wegen rezidivierender uncharakteristischer gastrointestinaler Symptome an einen M. Crohn gedacht. Diese Fehldiagnose tritt aufgrund von Überschneidungen in der Symptomatologie beider Krankheiten (Tab. 3) gelegentlich auf (25, 37, 97,111).
Typische Carcinoid-Symptome sind selten und gestatten auch nicht immer eine sichere Diagnosestellung (Tab. 4 und 5).

Bei allen Patienten war das im Vordergrund stehende Symptom ein rezidivierender abdomineller Schmerz von kolikartigem Charakter, der unpräzise lokalisiert wurde. Die Anamnesendauer betrug 3 Jahre, 8 Jahre bzw. wenige Monate. Die kurze Zeit im Fall III) erklärte sich durch das frühe operative Vorgehen wegen eines angiographischen Verdachts auf einen Nierentumor links (nicht bestätigt) bei einer Resistenz im Mittelbauch.
Nausea und Erbrechen traten auf und führten, zusammen mit den Schmerzen bei I) und III), zur stationären Aufnahme. Bei dem anderen Patienten kam es 6 Jahre nach dem Auftreten von rezidivie-

renden Schmerzen zu Durchfällen mit Gewichtsabnahme, die zur Hospitalisation führten.
Eine palpable abdominelle Masse, besonders im rechten Unterbauch, tritt oft beim Carcinoid und beim M. Crohn auf, einmal durch eine kollagene Fibrose im Mesenterium bedingt, dann durch einen entzündlichen "Tumor" bei der Enteritis regionalis (Tab. 3).
Unterschiede zwischen beiden Krankheiten bestehen bei auftretenden Darmstenosen. Sowohl beim M. Crohn als auch beim Carcinoid kommt es zu inkompletten intestinalen Obstruktionen, bei diesem nach Darmschlingen- Abknickung oder ischämischen Strikturen auch im Frühstadium (63, 111), bei jenem durch Strikturen eher im späten Stadium. Beim M. Crohn ist die intestinale Obstruktion meistens inkomplett, aber permanent, beim Carcinoid ist der intermittierende Verlauf häufiger, wobei es zur kompletten Passagebehinderung kommen kann (Tab. 4).
Rezidivierende Subileuszustände waren bei allen 3 Patienten zu beobachten. Im Fall I) bestanden sie von 1978 bis 1980, im Fall II) von 1976 bis 1977, im Fall III) von 1974 bis zum Exitus 1977. Dieser Patient entwickelte auch als einziger einen Flush als wahrscheinlichen Hinweis auf eine Lebermetastasierung.

Unterschenkelödeme bestanden in den Fällen II) und III) für die Dauer von 1 bzw. 2 Jahren. Im II.) Fall waren sie ausgeprägt und reichten bis zu den Knien. Bei Diarrhoen und erniedrigtem Gesamteiweiß mit Hypalbuminämie mußte eine Malabsorption angenommen werden (48, 68). Mit der Zunahme des Körpergewichts unter parenteraler Ernährung bildeten sich die Ödeme zurück. Im III.) Fall konnten sie durch venöse Abflußbehinderungen bei ausgeprägter retroperitonealer und mesenterialer Fibrose erklärt werden (4).

Die bei den drei Fällen erhobenen Röntgenbefunde waren uncharakteristisch.
Bei der MDP sah man im Fall II) im Bereich des Dünndarms mehrere Engen mit Schleimhautschwellungen. Diese werden manchmal als einziges indirektes Zeichen beim Carcinoid gesehen (103).
Da zusätzlich im Bereich einiger Dünndarmschlingen polypoide, pflastersteinreliefartige Veränderungen gefunden wurden, vermutete man einen M. Crohn. Unter einer Behandlung mit Imurek und Prednison trat ein Ileus auf.
Im Fall III) sah man bei der MDP im mittleren Dünndarmbereich paravertebral einen apfel- und einen walnußgroßen Pelotteneffekt. Dieses Bild wurde möglicherweise durch die hier ausgeprägte mesenteriale und retroperitoneale Fibrose hervorgerufen. Diese Bindegewebsveränderungen konnten auch die Befunde an der linken Niere erklären. Im Infusionsurogramm hatte sich links ein faustgroßer raumfordernder Prozeß gefunden mit unvollständiger Füllung des Pyelons mit Kontrastharn. Auch szinti- und aniographisch wurde der Verdacht auf einen Nierentumor bestätigt. Die histologische Untersuchung der ektomierten Niere ergab nur pyelonephritische Veränderungen. Es war denkbar, daß es aufgrund der abdominellen Fibrosen zu einer Ummauerung des Ureters mit nachfolgenden rezidivierenden obstruktiven Pyelonephritiden gekommen war.

Die 5- Hydroxyindolessigsäure war präoperativ nicht bestimmt worden, da man an das Vorliegen eines Carcinoids nicht gedacht hatte. Postoperativ ergaben sich bei 2 Patienten Normwerte.
Der dritte Patient verstarb vor weiteren Untersuchungen. In der Frühdiagnostik ist die Bestimmung der 5- Hydroxyindolessigsäure wenig hilfreich (68), weil sie nur positiv ausfällt bei meist gleichzeitigem

Auftreten eines Carcinoid-Syndroms, z. B. einem Flush, der prima vista an ein Carcinoid denken läßt. Ein negativer Ausfall spricht nicht gegen ein Carcinoid.

Im Fall I) fand man in der Darmwand, zum Mesenterium gelegen, einen 2 cm großen, die Mucosa vorbuckelnden harten gelblichen Knoten, der zum Mesenterium strahlig eingezogen war. Die Tumorzellen waren sowohl in der Schleimhaut als auch der Submucosa nachzuweisen und hatten die Darmmuskulatur durchsetzt (Fotos I-1, I-2). Es waren auch Tumorzellen im Mesenterium vorhanden, wobei sie stellenweise in Gefäßlichtungen zur Darstellung kamen.

Bei Fall II) war das etwa 2 cm große Carcinoid in einem lumenwärts eingefalteten Bereich der Darmwand mit hämorrhagisch imbibierter Schleimhaut zu finden. An anderen Stellen war die Mucosa ulcerös aufgebrochen (Foto II-2). In den Randbereichen der Ulcera fanden sich basophile Regenerationsepithelien (Fotos II-2, II-3). Im Mesenterium waren zahlreiche, bis zu 1 cm große, harte Lymphknoten vorhanden mit gelblicher Schnittfläche. Sie waren fast vollständig tumorös durchsetzt.

In diesen beiden Fällen handelte es sich um Soga A- bzw. Jones A 1- Carcinoide. Sie waren aufgebaut aus kleinen Nestern von uniformen mittelgroßen Zellen, die vesikuläre rundliche bis ovale Kerne und ein körniges Zytoplasma aufwiesen (Fotos I-1, II-1).
Die beschriebene lokale Metastasierung korrelierte mit der Tumorgröße von etwa 2 cm (29, 63).

Im Fall III) zeigten sich in makroskopisch unauffälligen Arealen erst histologisch diffuse Wucherungen von Carcinoidzellen (Foto III-1). Das Zytoplasma der Tumorzellen war gekörnt und acidophil. Bei zerschichteter fragmentierter Darmmuskulatur breiteten sich die Zellen innerhalb von Lymphspalten aus. Eine direkte transmurale lymphatische Infiltration bestand nicht.

Neben soliden Tumorzellnestern (Foto III-2) zeigten sich auch Zellanordnungen in adenomatösen Strukturen und Stränge einzeln aufgereihter Zellen. Hier lag ein Typ soga A und C bzw. Jones A 1 und 2 vor. Die Tumorzellen enthielten als Zeichen einer Neurosekretion Grimelius- positive Granula (Foto III-3).

Mesenteriale Fibrosen und Elastosen (vaskulär, perivaskulär und intramuskulär) waren bei allen 3 Patienten vorhanden (Fotos I-3, I-4, II-4, III-4, III-5).
Im Fall I) war das Mesenterium bei einer deutlichen Fibrose plattenartig verändert und zeigte eine porzellanähnliche Peritonealabdeckung mit konsistenzvermehrtem Fettgewebe sowie eine starke Vaskularisation (Foto I-3).
Im Randbereich des Carcinoids sah man wandverdickte, vermehrt geschlängelte Gefäße mit klaffenden Lichtungen. Abschnittsweise waren die Lumina der Arterien auch eng bei einer Mediahypertrophie (Foto I-5). Andere Arterien enthielten plumpe, fragmentierte elastische Fasern in der Lamina elastica interna, die basophil verquollen waren (Foto I-4). Das perivasale kollagene Bindegewebe war zwickelartig verbreitert.
Das Mesenterium enthielt dicht zusammenliegende Gefäßkonvolute, die von kollagenen Bindegewebszügen umgeben waren.

Die beim Carcinoid fakultativ auftretende mesenteriale Bindegewebsproliferation läßt sich nicht eindeutig vom unspezifischen Krankheitsbild der retractilen Mesenteritis trennen (112). Auch hier kommt es zu einer Verkürzung des Mesenteriums durch Fibrosen mit Abknickung der Darmschlingen samt Gefäßen. Im Endstadium kann es an einem zentralen retroperitonealen Punkt fixiert sein. Die retractile Mesenteritis kann durch Tumoren, Traumata, Angiopathien oder Entzündungen ausgelöst werden (89).

Im Fall II) stellte sich das Mesenterium als eine bis zu 2 cm dicke weißlich gefleckte derbe Platte dar. Mikroskopische Schnitte verschiedener Darmwandareale zeigten eine narbige Fibrose der muskulären Schichten und eine Verbreiterung der Submucosa mit erweiterten Gefäßen. Im Mesenterium sah man eine perivasale Kollagenvermehrung. Die Gefäße enthielten fragmentierte elastische Fasern und wiesen Kaliberschwankungen mit Lichtungseinengungen auf. Diese Elastose fand sich nicht nur im Bereich der Lamina elastica interna, sondern andernorts auch perivasal (Foto II-4).
Die Mesenteriallymphknoten, die einen fast kompletten Ersatz des lymphatischen Gewebes durch Tumorabsiedlungen zeigten, enthielten ebenfalls breite kollagene Faserzüge und fragmentierte elastische Fasern.

Im Fall III) sah man zwischen den Tumorzellnestern und dem angrenzenden Mesenterium kollagene Fibrosen. Es fanden sich elastische Fasern in der Serosa und zwischen Längs- und Ringmuskulatur des Darms (Foto III-5) sowie eine Hypertrophie der Lamina elastica interna der Mesenterialarterien (Foto III-4).

In situ lassen sich desmoplastische Reaktionen, verkalkte Lymphknoten, seltener mesenteriale Kalkspritzer oder elastosklerotisch veränderte Blutgefäße sehen bzw. tasten (3; Tab. 5).
Wie im Fall III) kann die desmoplastische Reaktion des (Retro) Peritoneums als Malignom verkannt und wegen des Gefäßreichtums auf eine Probeexcision verzichtet werden. Bei Nachweis einer kollagenen Fibrose oder Elastose muß der dringende Verdacht auf ein Carcinoid geäußert werden. Intraoperativ sollte der gesamte Darm auf einen intramuralen Tumor abgetastet werden, zumal das Carcinoid bis zu

30 % auch noch multipel oder in Kombination mit einem meist gastrointestinalen Zweitmalignom auftritt (20, 49, 63, 72, 123).

Die klinische Bedeutung der Bindegewebsveränderungen besteht darin, daß sie als möglicher pathogenetischer Faktor für intestinale Nekrosen oder ischämische Enteritiden neben Ileus oder Invagination gelten.
Zahlreiche Autoren beschreiben das gemeinsame Auftreten von elastischen vaskulären Sklerosen und gangränösen Veränderungen oder Perforationen des Darms (2, 8, 32, 67, 84, 110, 121; Abb. 5).
Zwei dieser Arbeitsgruppen sehen keinen Zusammenhang zwischen den Gefäßveränderungen und den Nekrosen (32, 67).
Viele Veröffentlichungen beschäftigen sich auch mit intestinaler Gangrän und Perforation bei Carcinoiden, ohne daß histologisch eine elastische vaskuläre Sklerose erwähnt wird (7, 48, 63, 68, 90, 101, 109).
Intraoperativ fanden sich im Fall I) eine Fistel im Bereich von entzündlich veränderten Ileumschlingen und im Fall II) ebenfalls eine ausgeprägte Ileitis, hier zusätzlich mit Schleimhautulcerationen. Beim dritten Patienten bestanden keine Ulcera oder Fisteln.

Die elastische vaskuläre Sklerose kann ein Hinweis auf ein Carcinoid sein und tritt als Zeichen einer Progredienz auf. Anthony sieht bei 5 intramuralen Ileumcarcinoiden keine, bei 8 Carcinoiden mit Lymphknotenmetastasen 7 mal und bei 12 mit Fernmetastasen 10 mal eine elastische vaskuläre Sklerose (3; Abb. 6).

Bei Patient I) wurden 4 Jahre nach Entfernung eines 2 cm großen Ileumcarcinoids Lebermetastasen computertomographisch festgestellt.

Es werden trotz Lebermetastasen Überlebenszeiten von mehr als 10 Jahren beschrieben (28).

Patient II) war im bisher beobachteten Zeitraum von 7 Jahren nach der Entfernung des Tumors unauffällig.

Patient III) war im Anschluß an die Operation an einer Lungenembolie verstorben.

8.) Zusammenfassung

Die Arbeit vermittelt in einem allgemeinen Teil einen Überblick über die Klinik und pathologische Anatomie der Carcinoide. Insbesondere werden die fakultativ auftretenden Bindegewebsveränderungen beschrieben:
die kollagene Fibrose und elastische vaskuläre Sklerose.
Diese histologischen Veränderungen können zur intermittierenden inkompletten, selten kompletten intestinalen Obstruktion und einer palpablen abdominellen Masse führen, die nicht durch den in der Regel nur wenige Millimeter großen Tumor hervorgerufen werden.
Im klinischen Erscheinungsbild gibt es Überschneidungen von Carcinoiden und M. Crohn.
In einem speziellen Teil der Arbeit wird über drei Patienten berichtet, bei denen erst pathologisch- anatomisch die Diagnose eines Carcinoids gestellt wurde. Vorher hatte man einen M. Crohn vermutet.
Die Ergebnisse der Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen:
Klassische Symptome des Carcinoids wie erhöhte Ausscheidung von 5- Hydroxyindolessigsäure im Urin oder Flush sind selten. Bei Diarrhoen, Bauchschmerzen und Gewichtsverlust kann ein M. Crohn vermutet werden. Bei diesen uncharakteristischen Symptomen sollte auch an ein Dünndarm- Carcinoid gedacht werden. Richtungsweisend können zum Beispiel intermittierend auftretende intestinale Obstruktionen sein.

9.) Tabellen, Abbildungen, Fotos

Tabelle 1

Prozentuale Verteilung von gastrointestinalen Carcinoiden, aufgeführt in großen Sammelstatistiken, verglichen mit der eigenen Übersicht

Magen	Duodenum	Jejunum & Ileum	Appendix	Colon	Rectum	Andere	
3,3	2,5	33,7	45,5	2,6	11,8	0,6	Sanders 1964 n = 2579
2,9	1,5	30,8	46,1	2	16,7		Postlethwait 1966 n = 2916
2,6	3,7	28,4	46,5	2,5	16,3		Cheek 1970 n = 3629
2,5	1,3	30	47	2	17	0,2	Orloff 1971 n = 3000
2,8	2,2	14,9	55,3	5,9	18,9		Godwin 1975 n = 1484
1,8	1,0	23,0	67,0	3,5	2,5	1,2	Kähler 1967 n = 509
5,1	3,4	37,8	35,1	5,0	13,6		Eigene Übersicht n = 1227

Tabelle 2

Lokalisation und Verteilung von gastrointestinalen Carcinoiden

(autoptisches und chirurgisches Material zusammengenommen)

	Magen	Duodenum	Jejunum	Ileum	Appendix	Colon	Rectum	Total
MacDonald 1956	14	8	17	81	207	13	13	353
Moertel 1961		4	11	148				163
Martin 1970	3			17	13	4	14	51
Kuiper 1970	1	2	4	23	16	5	20	71
Soga 1971	14	5		3	14	4	10	50
Morgan 1974	10	12	7	30	29	10	37	135
Hadju 1974	10	2	8	33	60	8	34	155
Zakariai 1975	7	1	3	25	32	12	27	107
Quizilbash 1977		2	2	11		2	4	21
Schmidtler 1979	3		14		18		5	40
Besson 1980		6	2	25	42	3	3	81
	62	42	68	396	431	61	167	1227

Tabelle 3

Klinische Überschneidungen	M. Crohn	Carcinoid
Allgemeine gastrointestinale Symptome	+	+
Übelkeit		
Erbrechen		
Diarrhoe		
Krampfartige Schmerzen		
Subileus		
Palpable abdominelle Masse	entzündliches Ödem	desmoplastische Reaktion
Malabsorption	(+)	(+)
Hypalbuminämie	+	+
Fußrückenödeme	(+)	(+)
Gewichtsverlust	+	+
Gelenkmanifestationen	+	(+)

Tabelle 4

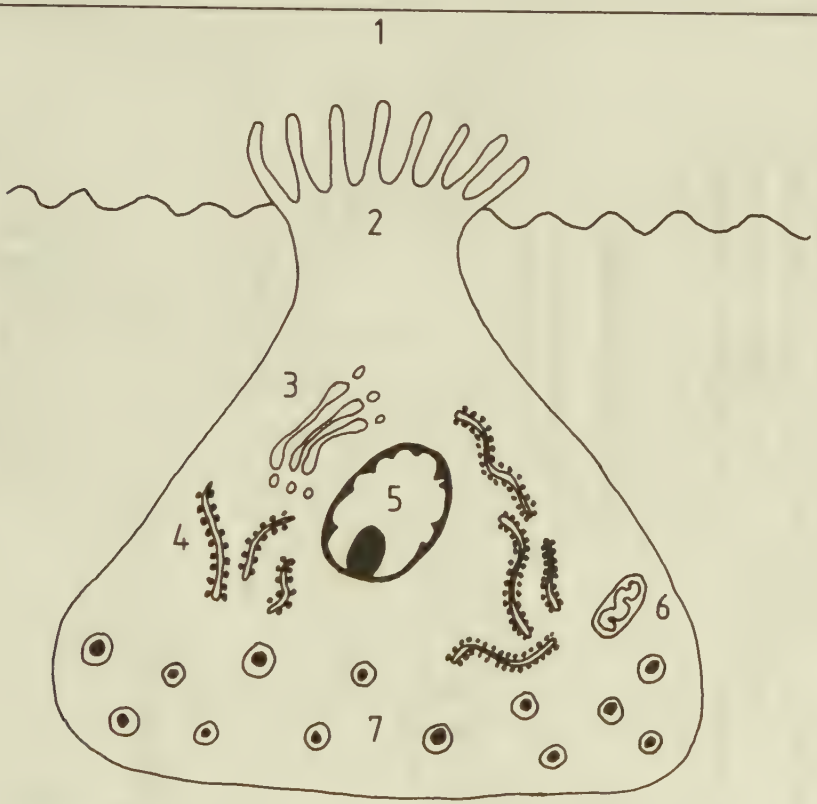
Klinische Unterscheidungsmöglichkeiten M. Crohn - Carcinoid		
	M. Crohn	Carcinoid
Intermittierende inkompl. intest. Obstruktion	-	+
Permanente " " "	+	-
Komplette " "	-	+
Intussusception, Invagination	-	+
Untere gastrointest. Blutung	-	+
Stomatitis aphthosa	+	-
Paradoxe Hypotension nach Sympathomimetica	-	+
Steatorrhoe	(+)	-/(+)
Nierensteine (Hyperuricämie, Hyperoxalurie)	+	-
Gallensteine	+	-
Vasomotorische Symptome	-	+
Cardiopulmonale "	-	+
Psychische " deliranter Prägung	-	(+)
Fieber	(+)	-
Polyneuropathie	-	+
Iritis, Conjunctivitis, Uveitis	+	-
Hautläsionen (mit Granulomen)	+	-
Ulcerationen des Perineums u. der Leisten		
Submammäre Ulcerationen		
Intertriginöse Ulcerationen		
Penisläsionen		
Axillaläsionen		
Hautläsionen (ohne Granulome)	+	-
Pyoderma gangraenosum		
Erythema nodosum		
M. Behcet		
Konstitutionelles Ekzem		
Pellagra (Hyperkeratosen am Stamm, den Vorderarmen und Beinen)	-	+
Alter	unter 50	über 50
Genetische Disposition	(+)	-
Anämie	+	(+)
Lymphopenie, Eosinophilie	+	-
Albuminurie	+ (Amyloid)	-
Erhöhung von OT, PT, AP	Pericholangitis	-
5- HIES mit Reserpin- Test	< 25 mg	>25 mg
RIA Substanz P, Motilin, PP, Serotonin	-	+
HCG- Erhöhung im Serum, VMA im Urin	-	+
Ureterobstruktion durch retroperitoneale Fibrose	-	+
Hepatomegalie	-	(+) Metastasen

Tabelle 5

Pathologisch - anatomische Besonderheiten M. Crohn - Carcinoid		
	M. Crohn	Carcinoid
Verteilungsmuster	diskontinuierlich	in 29 % multipel
Befall des term. Ileum	+ 30 %	+ 30 %
Fibröse Stricturen	+ Spätstadium	+ alle Stadien
Intestinale Fisteln	+	?
Enterocutane Fisteln	+	-
Ulcerationen	+ primär aphthoid, serpiginös	+ sekundär, selten im Dünndarm
Vergrößerte mesenteriale LK	+ lymphoide Hyperplasie	(+) Metastasen
Verkalkung der mesenterialen LK	-	+
Mesenteriale "Kalkspritzer"	-	(+)
Abknickung der Darmschlingen	-	+
Tastbare EVS	-	+

Abb. 1

Schematische Skizze einer endrokrinen Zelle (vom "offenen" Typ)
des Gastrointestinaltrakts (n. Larsson 1979)



1 Darmlumen
2 Rezeptorpol
3 Golgi- Komplex
4 Rauhes endoplasmatisches Reticulum
5 Nucleus
6 Mitochondrium
7 Infranucleäre Sekretgranula

Abb. 2

Endokrine bzw. parakrine Zellen des Gastrointestinaltrakts (n. Solcia 78)

A = Glukagon B = Insulin G = Gastrin S = Sekretin I = CCK K = GIP
P = Bombesin- ähnliche Peptide D1 = VIP EC = Serotonin, Substanz P, Motilin
D = Somatostatin, GHRIH F = PP L = GLI (Glicentin)
N = Neurotensin ECL = 5- OH- Tryptophan X = unbekanntes Peptid

DES = Diffuses endokrines System

Abb. 3

Prozentuale Verteilung von 1227 gastrointestinalen Carcinoiden
(autoptisches und chirurgisches Material)

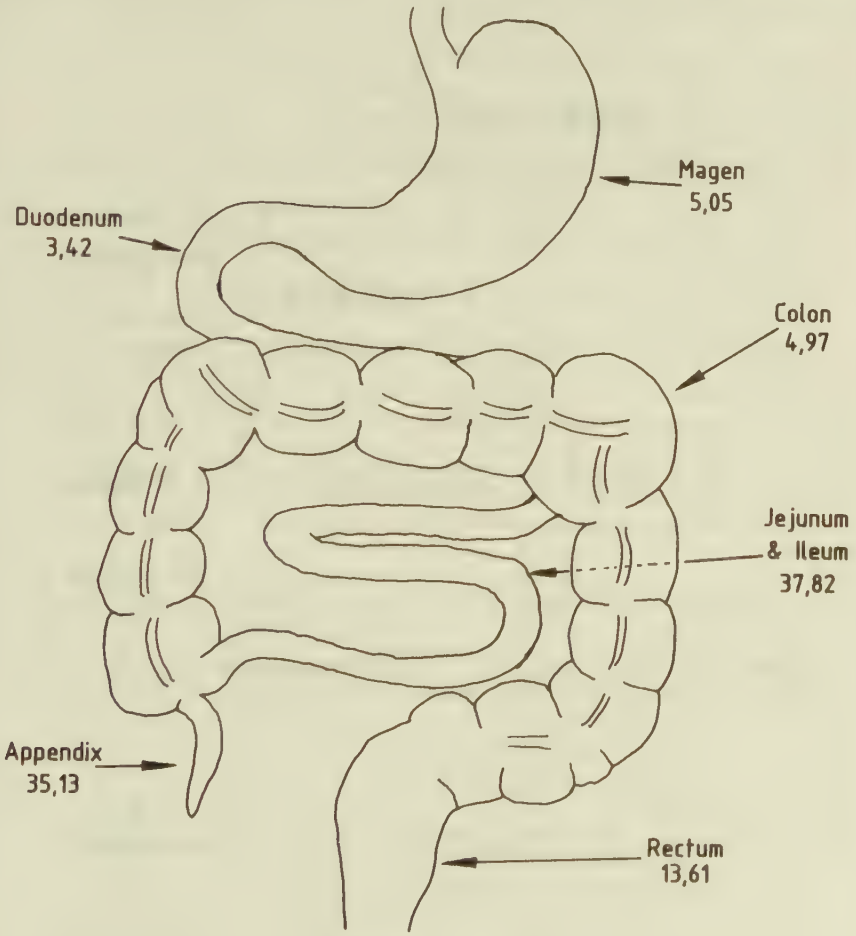


Abb. 4

Die Rolle von adrenergen Substanzen, Alkohol und Kallikrein in der Aktivation von Bradykinin

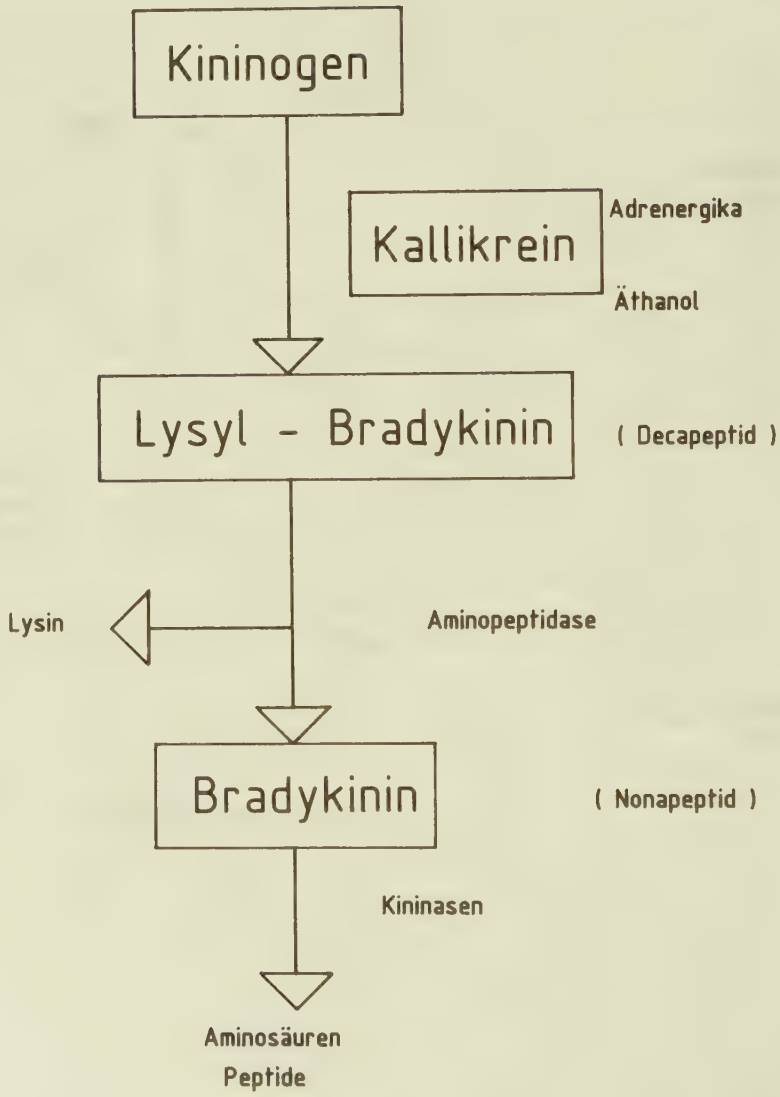


Abb. 5

Auftreten ischämischer Darmveränderungen (bis zur Gangrän)
bei 40 Fällen einer histologisch gesicherten elastischen
Mesenterialgefäßsklerose bei 39 Ileum- und 1 Jejunumcarcinoid

Autoren	Elastische vaskuläre Sklerose	Ischämische Reaktionen
Anthony, Drury 1970	17	4
Anthony 1970	7	4
Murray- Lyon 1973	4	4
Hartveit 1974	1	1
Chapuis 1976	1	1
Quizilbash 1977	7	4
Sworn 1978	1	1
Warner 1979	2	2
	40	21

Abb. 6

Vorkommen bzw. Fehlen einer elastischen vaskulären Sklerose (EVS) bei 25 Ileumcarcinoiden, von denen 20 metastasiert sind, und das Auftreten von intestinalen Nekrosen (n. Anthony, Drury 1970)

Ileumcarcinoide		EVS +	EVS ϕ	Intestinale Nekrose
intramural	5	0	5	1
transmural LK - Meta	8	7	1	2
transmural Fern - Meta	12	10	2	2
	25	17	8	5

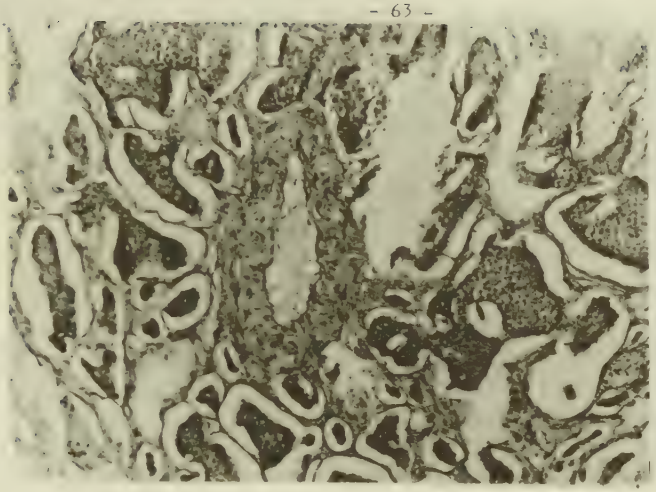


Foto I-1 64-fach
Nesterförmig angeordnete Zellen eines Carcinoids mit perivenöser Infiltration

Foto I-2 128-fach
Zersplitterung der hypertrophierten Dünndarmmuskulatur durch Carcinoidgewebe

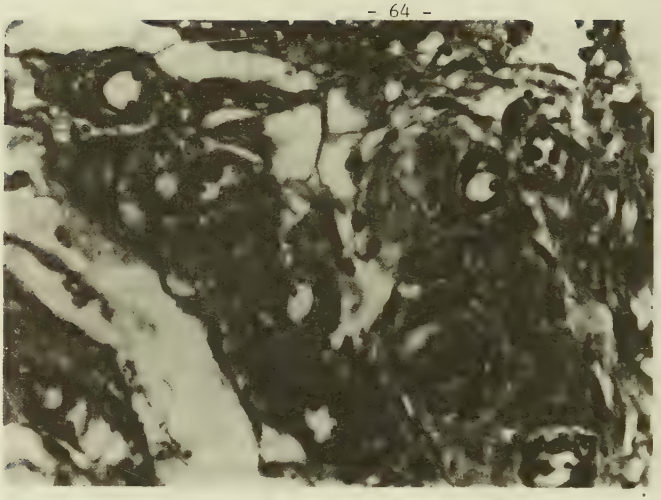


Foto I-3 128-fach
Starke Vaskularisation und Fibrose
des Mesenteriums

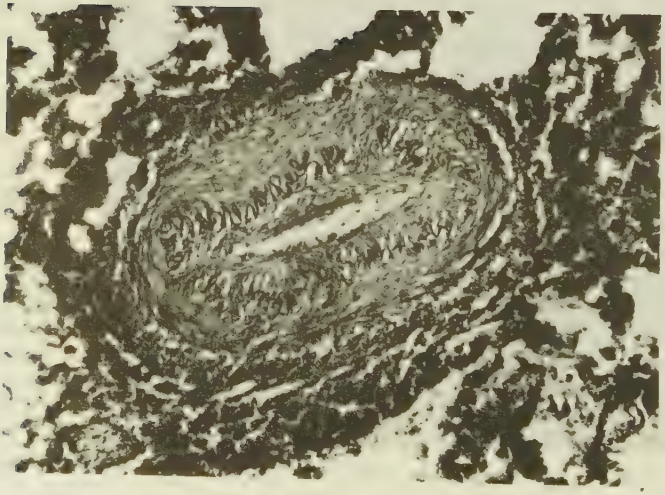


Foto I-4 128-fach
Elastose einer Mesenterialarterie

Foto I-5 128-fach

Zwiebelschalenartige Hypertrophie der Media einer submucösen Arterie in hyalinisiertem Narbengewebe des ulcerierten Dünndarmsegments

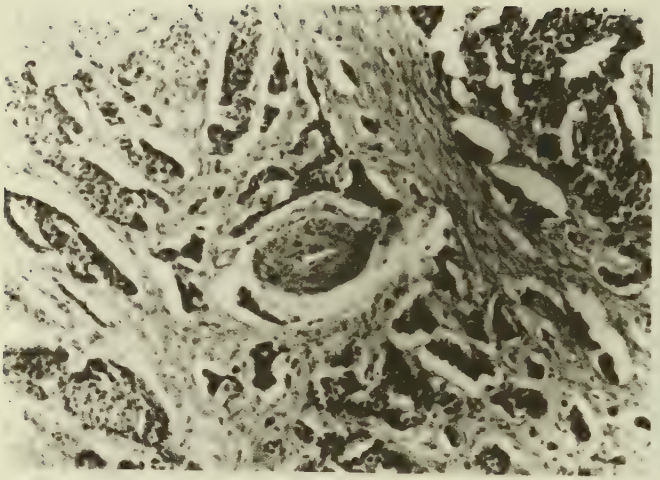


Foto II-1 128-fach
Invasiv wachsendes Carcinoid

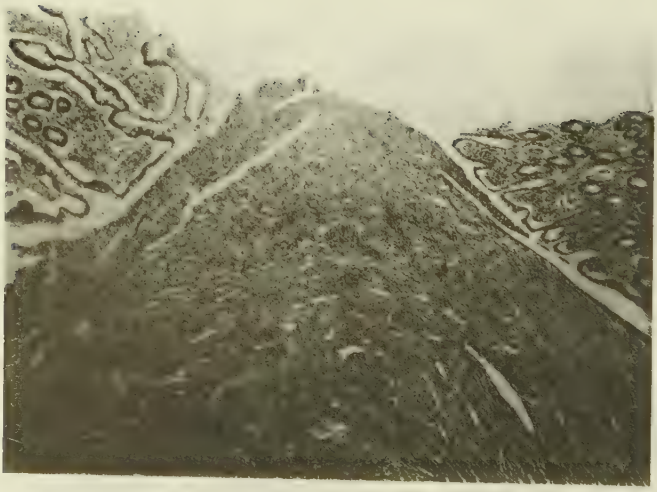


Foto II-2 64-fach
Schleimhautulceration des Dünndarmes

Foto II-3 64-fach
Übersichtsvergrößerung des Ulcusrandes

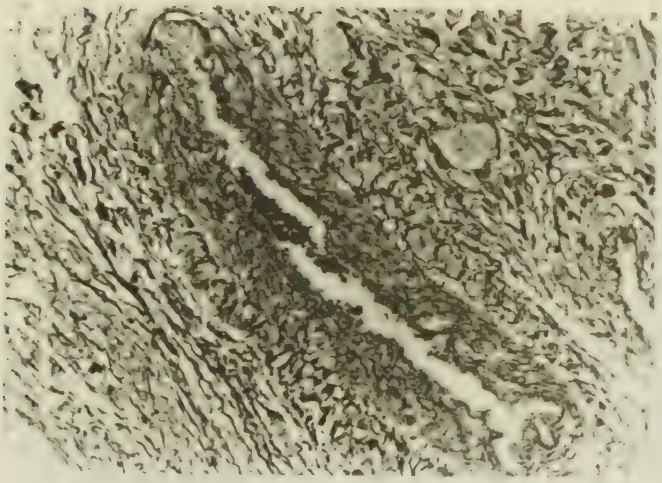


Foto II-4 128-fach
Perivenöse Elastose im Mesenterium

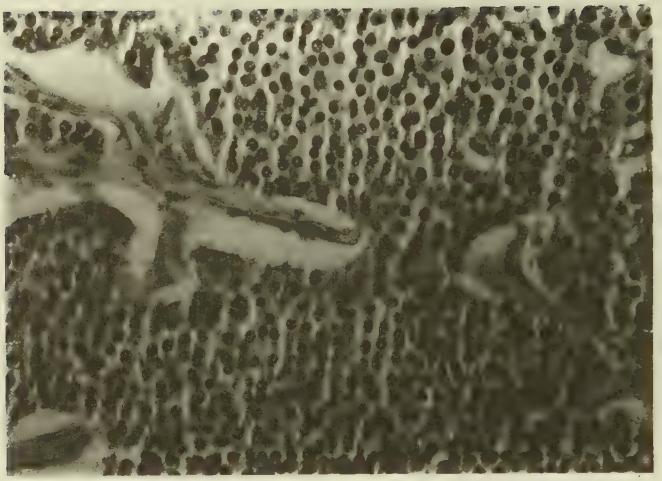


Foto III-1 128-fach
Typisches Carcinoid

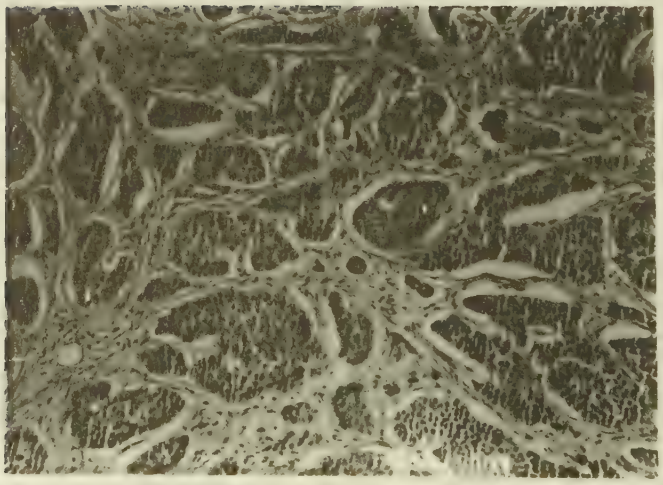


Foto III-2 64-fach
Nesterförmig wachsendes Carcinoid mit peritumoröser Fibrose

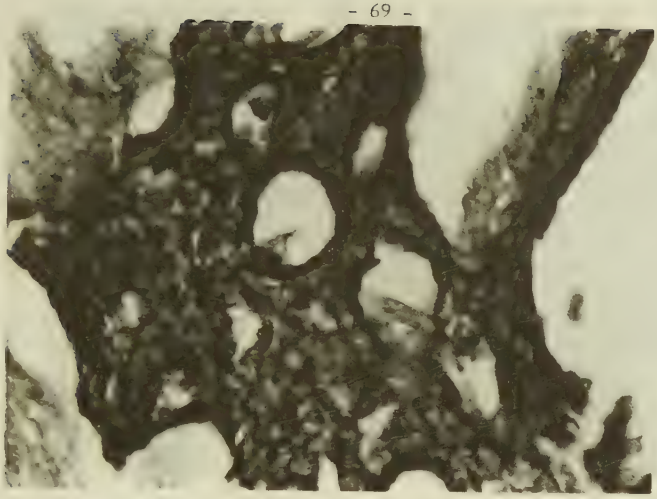


Foto III-3 512-fach
Grimelius- positive neurosekretorische Granula in Carcinoid- Zellen

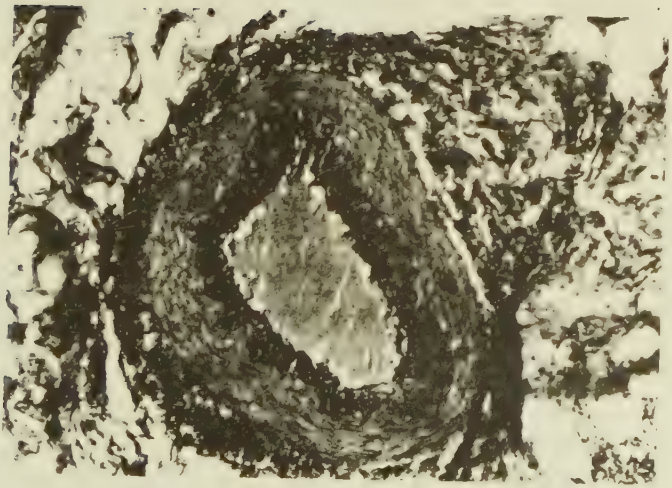


Foto III-4
Massive Elastose einer Mesenterialarterie

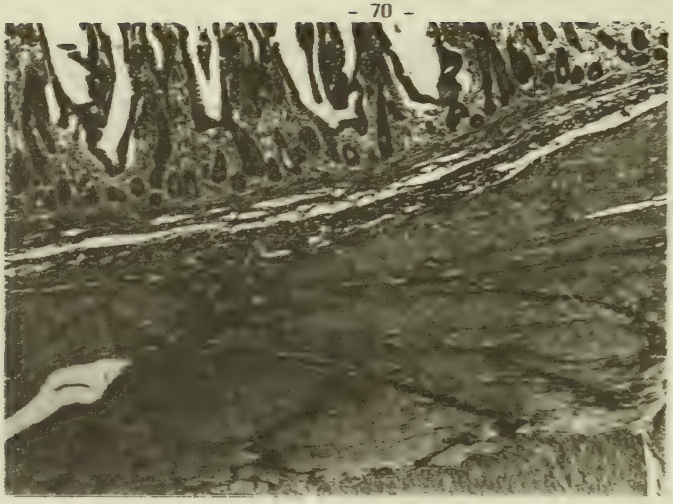


Foto III-5 64-fach
Dünndarmwand mit Vermehrung feinster elastischer Fasern zwischen den Muskelfaszikeln der inneren Ringmuskulatur

10.) Literatur

1) ADRIAN, T.E., BLOOM, S.R., BESTERMAN, H.S.
et al.
Pancreatic polypeptide in adenocarcinomas and apudomas including the carcinoid syndrome
Scand. J. Gastroent, Vol. 13, Suppl. 49 (1978), 2

2) ANTHONY, P.P.
Gangrene of the small intestine - a complication of argentaffin carcinoma
Br. J. Surg. 57 (1970), 118-122

3) ANTHONY, P.P., DRURY, R.A.B.
Elastic vascular sclerosis of mesenteric blood vessels in argentaffin carcinoma
J. Clin. Path. 23 (1970), 110-118

4) BATES, H.R., CLARK, R.F.
Observations on the pathogenesis of carcinoid heart disease and the tanning of fluorescent fibrin by 5-hydroxy- tryptamine and ceruloplasmin
Am.J. Clin. Path. 39 (1963), 46-53

5) BENSUSAN, H.B., KOH, T.L., HENRY, K.G. et al.
Evidence that fibronectin is the collagen receptor on platelet membranes
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75 (1978), 5864-5868

6) BESSON, A., NGUYEN- THE, H., SAEGESSER, F.
Tumeurs carcinoides, syndromes carcinoidiens et tumeurs associees (104 observations)
Helv. Chir. Acta 47 (1980), 601-605

7) BIRD, G.

Gangrene of the small intestine in the carcinoid syndrome

Aust. N.Z.J.Surg. 37 (1967), 81-82

8) CHAPUIS, P., WEEDON, D.

Ischaemic ileal necrosis and carcinoid tumour

Aust. N.Z.J.Surg. 46 (1976), 63-64

9) CHEEK, R.C., WILSON, H.

Carcinoid Tumors

Current Probl. Surg. 1970, 4-31

10) COLLATZ-CHRISTENSEN, S., STAGE, J.G., HENRIKSEN, F.W.

Angiography in the diagnosis of carcinoid syndrome

Scand. J. Gastroent., Vol. 14, Suppl. 53 (1979), 111-114

11) COOKE, H.H.

Carcinoid tumors of the small intestine

Arch. Surg. 22 (1931), 568-597

12) CRAWFORD, M.A.

Excretion of 5- hydroxyindolylacetic acid in East Africans

Lancet 1 (1962), 352-353

13) CURRAN, D.A., HINTERBERGER, H., LANCE, J.W.

Total plasma serotonin, 5- hydroxyindolacetic acid and p- hydroxy- m- methoxymandelic acid excretion in normal and migrainous subjects

Brain 88 (1965), 997 - 1010

14) DAVIES, J.N.P., COLES, R.M.
Some considerations regarding obscure diseases affecting the mural endocardium
Am. Heart J. 59 (1960), 600-631

15) DESCHODT-LANCKMAN, M., ROBBERECHT, P., DE NEEF, P. et al.
In vitro action of bombesin and bombesin- like peptides on amylase secretion, calcium efflux and adenylate cyclase activity in the rat pancreas
J. Clin. Invest. 58 (1976), 891-898

16) DOCKERTY, M.B., ASHBURN, F.S.
Carcinoid tumors (so-called) of the ileum; report of thirteen cases in which there was metastasis
Arch. Surg. 47 (1943), 221-246

17) EBERLE, F., MARTINI, G.A., SCHEUER, A.
Thymuskarzinoid und multiple endokrine Neoplasie Typ I (MEN I)
Internist 23 (1982), 718-724

18) EDER, M., SCHAUER, A.
Morphologische und experimentelle Untersuchungen zur Fibrosierung beim Carcinoid
Beitr. path. Anat. 121 (1959), 375-405

19) ENGELMAN, K.
The carcinoid syndrome in
Textbook of Medicine
BEESON, P.B., McDERMOTT, W., WYNGAARDEN, J.B.
W.B. Saunders Company 1979, Philadelphia, London, Toronto, 2207-2213

20) ERNST, P., KOCH, P., BAILLEN, E.
Multiples Dünndarmkarzinoid
Z. Ärztl. Fortbild. 73 (1979), 448-450

21) ERSPAMER, V., MELCHIORRI, P.
Active polypeptides of the amphibian skin and their synthetic analogues
Pure Appl. Chem. 35 (1973), 463-494

22) ERSPAMER, V., MELCHIORRI, P., ERSPAMER, C.F. et al.
Polypeptides of the amphibian skin active on the gut and their mammalian counterparts
Adv. Exp. Med. Biol. 106 (1978), 51-64

23) GILLESPIE, J.J., LUGER, A.M., CALLAWAY, L.A.
Peripheral spindled carcinoid tumor: a review of its ultrastructure, differential diagnosis, and biologic behavior
Hum. Pathol. 10 (1979), 601-606

24) GODWIN, J.D.
Carcinoid tumors: an analysis of 2837 cases
Cancer 36 (1975), 560-569

25) GOEDERT, M., OTTEN, U., SUDA, K. et al.
Dopamine, norepinephrine and serotonin production by an intestinal carcinoid tumor
Cancer 45 (1980), 104-107

26) GOLD, R.E., REDMAN, H.C.
Mesenteric fibrosis simulating the angiographic appearance of ileal carcinoid tumor
Radiology 103 (1972), 85-86

27) GOLDSTEIN, H.M., MILLER, M.
Angiographic evaluation of carcinoid tumors of the small intestine; the value of epinephrine
Radiology 115 (1975), 23-28

28) GRAHAME-SMITH, D.C.
Natural history and diagnosis of the carcinoid syndrome
Clinics in Gastroenterol. Vol. 3 Nr. 3 (1974), 575-594

29) HADJU, S.I., WINAWER, S.J., MYERS, W.P.L.
Carcinoid tumors
Am. J. Clin. Pathol. 61 (1974) 521-528

30) HALLEN, A.
Fibrosis in the carcinoid syndrome
Lancet 1 (1964), 746-747

31) HALONEN, P.I., KOSKELO, P., FRICK, M.H. et al.
Metastic carcinoid tumour associated with complicated silicosis
Acta med. scand. 171 (1962), 477-482

32) HARTVEIT, F., LAURINI, R., EIDE, J.
Malignant carcinoid tumour with gangrene of the small intestine
Br. Med. J. 1 (1974), 393

33) HAVERBACK, B.J., BOGDANSKI, D.F.
Gastric mucosal erosion in the rat following administration of the serotonin precursor, 5-hydroxytryptophan
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95 (1957), 392-393

34) HÄUSSINGER, D., KOCH, H.K., KÖTTGEN, E. et al.
Das Karzinoidsyndrom
Med. Welt Bd 33, Heft 34 (1982), 1155-1159

35) HEDINGER, C., GLOOR, R.
Metastasierende Dünndarmkarzinoide, Tricuspidalklappenveränderungen und Pulmonalstenose - ein neues Syndrom
Schweiz. med. Wschr. 84 (1954), 942-946

36) HEITZ, PH.
Endokrines System des Magendarmtraktes und der Respirationsorgane
Verh. dtsch. Ges. Path. 61 (1977), 48-54

37) HENRIKSEN, F.W., STAGE, J.G., STADIL, F. et al.
Clinical diagnosis of metastatic carcinoid tumours
Scand. J. Gastroent. Vol. 14, Suppl. 53 (1979), 61-65

38) HINTERBERGER, H., TAIT SMITH, A., BARTHOLOMEW, R.J. et al.
Biochemical diagnosis of malignant carcinoid tumours
Pathology 5 (1973), 1-8

39) HORSLEY, B.L., BAKER, R.R.
Fibroplastic response to intestinal carcinoid
Amer. Surg. 36 (1970), 676-680

40) IOZZO, R.V.
Case 16- 1979 -- Elastic vascular sclerosis and carcinoid tumors (letter)
N. Engl. J. Med. 301 (1979), 385-386

47) KLEYBRINK, H., FRITSCH, W.P., BORCHARD, F. et al.
Zur Diagnostik des Zollinger - Ellison-Syndroms
Med. Welt 27 (1976), 327-329

48) KOWLESSAR, O.D., LAW, D.H., SLEISENGER, M.H.
Malabsorption syndrome associated with metastatic carcinoid tumour
Am. J. Med. 27 (1959), 673-677

49) KUIPER, D.H., GRACIE, W.A. jr, POLLARD, H.M.
Twenty years of gastrointestinal carcinoids
Cancer 25 (1970), 1424-1430

50) LANGHANS, P., CLEMENS, M., SCHLAKE, W. et al.
Karzinoid und Karzinoidsyndrom
Med. Klin. 74 (1979), 1721-1728

51) LARSSON, L.-J.
Pathology of gastrointestinal endocrine cells
Scand. J. Gastroent., Vol. 14, Suppl. 53 (1979), 1-8

52) LAYMAN, D.L., EPSTEIN, E.H. jr, DODSON, R.F. et al.
Biosynthesis of type I and III collagens by cultured smooth muscle from human aorta
Proc. Natl. Acad. Sci. 74 (1977), 671-675

53) LICHTENSTEIN, J.R., MARTIN, G.R., KOHN, L.D. et al.
Defect in conversion of procollagen to collagen in an form of Ehlers- Danlos syndrome
Science 182 (1973), 298-300

54) MacDonald, R.A.
A study of 356 carcinoids of the gastrointestinal tract
Am. J. Med. 21 (1956), 867-878

55) MacDONALD, R.A., ROBBINS, S.L., MALLORY, G.K.
Morphologic effects of serotonin (5- hydroxytryptamine)
Am. Arch. Path. 65 (1958), 369-377

56) MALLORY, T.B.
Case records of the Massachusetts General Hospital
Case 26 162
N. Engl. J. Med. 222 (1940), 684-687

57) MARTIN, R.G.
Management of carcinoid tumors
Cancer 26 (1970), 547-551

58) MAY, R.J., CONLON, T.P., ERSPAMER, V. et al.
Actions of peptides isolated from amphibian skin on
pancreatic acinar cells
Am. J. Physiol. 235 (2) (1978), 112-118

59) McNEAL, J.E.
Mechanism of obstruction in carcinoid tumours of
the small intestine
Am. J. Clin. Pathol. 56 (1971), 452-458

60) MEFFERT, O., HEYMANN, H., BUROW, B. et al.
Die Karzinoide des Gastrointestinaltraktes
Z. Gastroenterologie 20 (1982), 206-212

61) MEISNER, H.
Das Karzinoid der Appendix
Münch. Med. Wschr. 115 (1973), 362-365

62) MELMON, K.L.

The endocrinologic manifestations of the carcinoid tumor in

Textbook of Endocrinology

WILLIAMS, R.H., ed.

W.B. Saunders Company 1968

1161-1180

63) MOERTEL, C.G., SAUER, W.G., DOCKERTY, M.B. et al.

Life history of the carcinoid tumor of the small intestine

Cancer 14 (1961), 901-912

64) MOLINARI TOSATTI, M.P., GOTTE, L., MORET, V.

Some features of the binding of calcium ions to elastin

Calcif. Tissue Res. 6 (1971), 329-334

65) MONDELO, F., NAVARRO, S., GARCIA, A. et al.

Oclusion intestinal por tumor carcinoide

Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig. 56 (1979), 245-250

66) MORGAN, J.G., MARKS, C., HEARN, D.

Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract

Ann. Surg. 180 (1974), 720-727

67) MURRAY-LYON, I.M., RAKE, M.O., MARSHALL, A.K. et al.

Malignant carcinoid tumour with gangrene of the small intestine

Br. Med. J. 4 (1973), 770-771

68) NASH, D.T., BRIN, M.
Malabsorption in malignant carcinoid with normal 5 HIAA
NY State J. Med. 64 (1964), 1128-1131

69) NOBIN, A., KARP, W., LUNDERQUIST, A. et al.
Localization of carcinoids and pheochromocytomas with vein catheterization and amine determination
Brain Research Bulletin 9 (1982), 781-797

70) ORDONEZ, N.G., AYALA, A.G., SNEIGE, N. et al.
Immunohistochemical demonstration of multiple neurohormonal polypeptides in a case of pure testicular carcinoid
Am. J. Clin. Pathol. 78 (1982), 860-864

71) ORLOFF, M.
Carcinoid tumors of the rectum
Cancer 28 (1971), 175-180

72) OSTERMILLER, W.E., JOERGENSON, E.J.
Carcinoid tumors of the small bowel
Arch. Surg. 93 (1966), 616-619

73) ÖBERG, K., GRIMELIUS, L., LUNDQUIST, G. et al.
Update on pancreatic polypeptide as a specific marker for endocrine tumours of the pancreas and gut
Acta Med. Scand. 210 (1981), 145-152

74) ÖBERG, K., WIDE, L.
HCG and HCG subunits as tumour markers in patients with endocrine pancreas tumours and carcinoids
Acta Endocrinol 98 (1981), 256-260

75) ÖBRINK, B.
Polysaccharide- collagen interactions in
Structure of Fibrous Biopolymers
ATKINS, E.D.T., KELLER, A., eds.
Butterworths, London, 1975
81 - 92

76) PEARSE, A.G.E.
The cytochemistry and ultrastructure of
polypeptide hormone-producing cells (the APUD
series) and the embryologic, physiologic and
pathologic implications of the concept
J. Histochem. Cytochem. 17 (1969), 303-313

77) PEARSE, A.G.E.
The diffuse endocrine (paracrine) system:
Feyrter's concept and its modern history
Verh. dtsch. Ges. Path. 61 (1977), 2-6

78) PEARSE, A.G.E., POLAK, J.M., HEATH, C.M.
Polypeptide hormone production by "carcinoid"
apudomas and their relevant cytochemistry
Virchows Arch. B Cell Pathol. 16 (1974), 95-109

79) PEAVY, P.W., ROGERS, J.V., CLEMENTS, J.L. et al.
Unusual osteoblastic metastases from carcinoid
tumors
Radiology 107 (1973), 327-330

80) POLAK, J.M., BISHOP, A., BLOOM, S.R. et al.
Peptide hormones as markers for gastrointestinal tumour pathology
Gut 18 (1977), A 416

81) PONKA, J.L.
Carcinoid tumors of the appendix. Report of thirty-five cases
Am. J. Surg. 126 (1973), 77-83

82) POSTLETHWAIT, R.W.
Gastrointestinal carcinoid tumors
Postgrad. Med. 40 (1966), 445-454

83) PROCKOP, D.J., BERG, R.A., KIRIRIKKO, K.I. et al.
Intracellular steps in the biosynthesis of collagen in Biochemistry of Collagen
RAMACHANDRAN, G.N., REDDI, A.H., eds.
Plenum Press, New York, 1976
163-273

84) QUIZILBASH, A.H.
Carcinoid tumors, vascular elastosis, and ischemic disease of the small intestine
Dis. Colon Rectum 20 (1977), 554-560

85) RAMBO, O.N. jr, GORE, I., VANCE, V.K. et al.
The syndrome of intestinal carcinoid with massive hepatic metastases and endocardial fibrosis with tricuspid and pulmonic stenosis: its recognition and significance
Am. J. Path. 30 (1954), 625

86) RATZENHOFER, M., AUBÖCK, L.
The amphicrine (endo-exocrine) cells in the human gut, with short reference to amphicrine neoplasias
Acta Morphologica Acad. Sci. Hung. 28 (1980), 37-58

87) REHFELD, J.F.
Radioimmunoassay in diagnosis, localization and treatment of endocrine tumours in gut and pancreas
Scand. J. Gastroent., Vol. 14, Suppl. 53, (1979), 33-38

88) REICHARDT, W.
Angiographischer Befund bei Karzinoidmetastasen im Mesenterium
RöFo. 129, 2, (1978), 185-188

89) RESKE, M., NAMIKI, H.
Sclerosing Mesenteritis
Am. J. Clin. Path. 64 (1975), 661-667

90) RODRIGUEZ MONTES, J.A., LORENTE; A., LARRAURI, J. et al.
Perforacion intestinal asociada con tumor carcinoide maligno
Rev. Clin. Esp. 156 (1980), 139-142

91) ROSENBAUM, F.F., SANTER, D.G., CLAUDON, D.B.
Essential teleangiectasia, pulmonic and tricuspid stenosis, and neoplastic liver disease. A possible new clinical syndrome
J. Lab. and Clin. Med. 42 (1953), 941-942

92) ROSS, R.
The elastic fiber: A review
J. Histochem. Cytochem. 21 (1973), 199-208

93) SAAVEDRA, J.M., BROWNSTEIN, M., AXELROD, J.
A specific and sensitive enzymatic- isotopic microassay for serotonin in tissues
J. Pharmac. exp. Ther. 186 (1973), 508-515

94) SANDBERG, L.B. SOSKEL, N.T., LESLIE, J.G.
Elastin structure. Biosynthesis and relation to disease states
N.Engl. J. Med. 304 (1981), 566-579

95) SANDERS, R.J., AXTELL, H.K.
Carcinoids of the gastrointestinal tract
Surg. Gynec. Obstet. 119 (1964), 369-380

96) SASA, S., BLANK, C.L., WENKE, D.C. et al.
Liquid- chromatographic determination of serotonin in serum and plama
Clin. Chem. 24 (1978), 1509-1514

97) SCHMIDT, K.R., PFEIFER, K.J., SPEISBERG, F.
Angiographische Diagnostik der Dünndarmkarzinoide
Strahlentheraphie 153 (10) (1977), 668-673

98) SCHMIDTLER, F., SPEISBERG, F., SCHMIDT, K.R. et al.
Karzinoide des Verdauungstrakts
MMW 121 (1979), 597-600

99) SCHOLTE, A.J.
Ein Fall von Angioma teleangiectaticum cutis mit chronischer Endocarditis und malignem Dünndarm-carcinoid
Ziegler Beitr. path. Anat. 86 (1931), 440-443

100) SCHUMACHER, A., SCHULZ, H.
Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an einem metastasierenden Dünndarmcarcinoid mit Serotoninbestimmungen an Tumorzellfraktionen
Klin. Wschr. 41 (1963), 1188-1196

101) SCULLY, R.E., GALDABINI, J.J., McNEELY, B.V.
Case records of the Massachusetts General Hospital
Case 16- 1979
N. Engl. J. Med. 300 (1979), 909-916

102) SEIGEL, R.S., KUHNS, C.R., BORLAZA, G.S. et al.
Computed tomography and angiography in ileal carcinoid tumor and retractile mesenteritis
Radiology 134 (2) (1980), 437-440

103) SELIGER, G.
Unusual roentgen presentation of a carcinoid tumor of the ileum
Amer. J. Gastroenterol. 57 (1972), 459-464

104) SINGH, I.
A modification of the Masson- Hamperl method for staining of argentaffin cells
Anat. Anz. 115 (1964), 81-82

105) SJOERDSMA, A., WEISSBACH, H., UDENFRIED, S.
Simple test for the diagnosis of metastatic carcinoid (argentaffinoma). Correspondence
J.A.M.A. 159 (1955), 397

106) SOGA, J., TAZAWA, K.
Pathologic analysis of carcinoids
Cancer 28 (1971), 990-998

107) SOKOLOFF, B., SAELHOF, C.C., YOSHINO, A.
Candida albicans as a producer of serotonin
Growth 31 (1967), 297-300

108) SOLCIA,E., CAPELLA, L., BUFFA, R. et al.
Endocrine cells of the gastrointestinal tract: General aspects, ultrastructure and tumour pathology
Adv. Exp. Med. Biol. 106 (1978), 11-22

109) SPIRO, T.P., FAIRBAIRN, R.D.
A case of carcinoid
NZ. Med. J. 82 (1976), 415-416

110) SWORN, M.J., REASBECK, P., BUCHANAN, R.
Intestinal ischaemia associated with ileal carcinoid tumours
Br. J. Surg 65 (1978), 313-315

111) TAUB, S.J., GREENWALD, R.A., MORRIS, S.J. et al.
Recurrent intermittent small bowel obstruction due to carcinoid tumor
J.A.M.A. 239 (1978), 2686-2687

112) TEDESCHI, C.G., BOTTA, G.C.
Retractile mesenteritis
New Engl. J. Med. 266 (1962), 1035-1040

113) TEITELBAUM, S.L.
The carcinoid
Am. J. Surg. 123 (1972), 564-572

114) THORSON, A,, BIÖRCK, G., BJÖRKMAN, G. et al.
Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis: a clinical and pathologic syndrome
Am. Heart J. 47 (1954), 795-817

115) THYBERG, J., HINEK, A., NILSSON, J. et al.
Electron microscopic and cytochemical studies of rat aorta: intracellular vesicles containing elastin- and collagen- like material
Histochem. J. 11 (1979), 1-17

116) TILSON, M.D.
Carcinoid syndrome
Surg. Clin. North Am. 54 (1974), 409-423

117) TORVIK, A.
Report of a case with extensive peritoneal fibrosis resembling Pick' s syndrome
Acta Path. Microbiol. Scand. 48 (1960), 81-88

118) UDENFRIED, S., TITUS, E., WEISSBACH, H.
The identification of 5- hydroxy- 3- indoleacetic acid in normal urine and a method for its assay
J. Biol. Chem. 216 (1955), 499-505

119) UVNÄS, B. ABORG, C.H.
The ability of ATP- free granule material from bovine adrenal medulla to bind inorganic cations and biogenic amines
Acta Physiol. Scand. 99 (1977), 476-483

120) VOEGELI, E.
Die Angiographie bei Dünndarm- und Dickdarm-erkrankungen
G. Thieme, Stuttgart 1974
85-91

121) WARNER, T.F., O'REILLY, G., LEE, G.A.
Mesenteric occlusive lesion and ileal carcinoids
Cancer 44 (1979), 758-762

122) WEIDNER, F.A., ZITER, F.M.H.
Karzinoide Tumoren des Gastrointestinaltrakts
J.A.M.A. 1 (2) (1982), 107-110 dtsch. Ausgabe

123) WELCH, J.P., MALT, R.A.
Management of carcinoid tumors of the gastrointestinal tract
Surg. Gynecol. Obstet. 145 (1977), 223-227

124) WILANDER, E., PORTELA- GOMES, G., GRIMELIUS, L. et al.
Argentaffin and argyrophil reactions of human gastrointestinal carcinoids
Gastroenterology 73 (1977), 733-736

125) ZAKARIAI, Y.M., QUAN, S.H.Q., HAJDU, S.I.
Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract
Cancer 35 (1975), 588-591

Lebenslauf

am 30. März 1950 wurde ich als Sohn von Max Louis Hopf und seiner Ehefrau Else, geb. Jordan, in Eschwege geboren. Seit 1982 bin ich verheiratet mit Eva, geb. Rating.

1956 - 1960	Volksschule in Essen
1960 - 1968	Helmholtz-Gymnasium in Essen, Abitur
1968 - 1972	Vorklinische Semester der Human-Medizin in Köln. Naturwissenschaftliche und ärztliche Vorprüfung.
1972 - 1975	Klinische Semester der Human-Medizin in Essen.
1975	Ärztliche Prüfung 1 Jahr Medizinal-Assistent an der Universitätsklinik in Essen.
1976 - 1979	Facharztausbildung an der Inneren Abteilung im Philippusstift in Essen / Borbeck. Tätigkeit als Stationsarzt.
1979 - 1982	Assistenzarzt der Inneren Abteilung im Evangelischen Krankenhaus Oberhausen, hiervon 1 Jahr im Rahmen der Weiterbildungsordnung in der Röntgenabteilung.
1982	Facharztprüfung (Internist).
1983	Verschiedene Praxisvertretungen zur Erlangung der Zulassung als Kassenarzt.
1984	Niederlassung als praktischer Arzt in Mülheim / Ruhr.
	Promotionshörer an der Universität Düsseldorf in den Wintersemestern 1979 und 1984.

Zusammenfassung

Die Arbeit vermittelt in einem allgemeinen Teil einen Überblick über die Klinik und pathologische Anatomie der Carcinoide. Insbesondere werden die fakultativ auftretenden Bindegewebsveränderungen beschrieben : die kollagene Fibrose und die elastische vaskuläre Sklerose. Diese histologischen Veränderungen können zur intermittierenden inkompletten, selten kompletten intestinalen Obstruktion und einer palpablen abdominellen Masse führen, die nicht durch den in der Regel nur wenige Millimeter großen Tumor hervorgerufen werden.

Im klinischen Erscheinungsbild gibt es Überschneidungen von Carcinoiden und M. Crohn. In einem speziellen Teil der Arbeit wird über drei Patienten berichtet, bei denen erst pathologisch- anatomisch die Diagnose eines Carcinoids gestellt wurde. Vorher hatte man einen M. Crohn vermutet.

Die Ergebnisse der Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen :

Klassische Symptome des Carcinoids wie erhöhte Ausscheidung von 5- Hydroxyindolessigsäure im Urin oder Flush sind selten. Bei Diarrhoen, Bauchschmerzen und Gewichtsverlust kann ein M. Crohn vermutet werden. Bei diesen uncharakteristischen Symptomen sollte auch an ein Dünndarm-Carcinoid gedacht werden. Richtungsweisend können zum Beispiel intermittierend auftretende intestinale Obstruktionen sein.

Referent : Prof. Dr. Kindler